

Risico minimalisatie materiaal voor artsen*, physician assistants/ verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab (IV & SC) worden behandeld

***Behandeling met natalizumab dient te worden gestart en te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen.**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van natalizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Natalizumab is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). Zie voor de goedgekeurde indicaties van natalizumab de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Samenvatting

Het gebruik van natalizumab verhoogt het risico op atypische/opportunistische infecties, met name progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). In deze brochure wordt nader ingegaan op de volgende aspecten:

- Achtergrondinformatie over het verhoogde risico op atypische/opportunistische infecties, met name PML, die kunnen optreden bij natalizumab-therapie, inclusief een gedetailleerde bespreking van gegevens (inclusief epidemiologie, etiologie en pathologie) met betrekking tot de ontwikkeling van PML bij met natalizumab behandelde patiënten.
- Informatie met betrekking tot de identificatie van risicofactoren voor natalizumab-geassocieerde PML, inclusief details van het PML-riscoschatting-algoritme dat het PML-risico samenvat per risicofactor (anti-John Cunningham virus [JCV] antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling [per behandeljaar]) en stratificatie van dit risico naar indexwaarde waar van toepassing.
- Informatie over het verlengen van het doseringsinterval voor risicovermindering van PML, inclusief een herinnering aan het goedgekeurde doseringsschema. De afname van het PML-risico is gebaseerd op gegevens van intraveneuze toediening. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van de dosering om de 6 weken bij subcutane toediening.
- Opname van controlerichtlijnen voor MRI en anti-JCV-antilichamen op basis van het PML-risico, met inbegrip van aanbevolen tijdstippen, protocollen en interpretatie van de resultaten.
- Informatie met betrekking tot de diagnose van PML, inclusief principes, klinische beoordeling (inclusief MRI en laboratoriumonderzoeken), en differentiatie tussen PML en MS.
- Adviezen met betrekking tot de behandeling in geval van verdenking op PML, met inbegrip van overwegingen over de doeltreffendheid van de PLEX-behandeling en het beheer van de bijbehorende IRIS.
- Informatie over de prognose van PML, inclusief informatie over verbeterde resultaten die zijn waargenomen in asymptomatische gevallen van PML.
- Een herinnering dat, onafhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren voor PML, verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk is bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.
- Een verklaring dat alle gegevens die beschikbaar zijn om het PML-risico te specificeren, zijn gebaseerd op de intraveneuze toedieningswijzen. Gezien de vergelijkbare PD-profielen wordt voor verschillende toedieningswijzen uitgegaan van hetzelfde PML-risico en relevante risicofactoren.
- Een herinnering aan de noodzaak om het baten-risicoprofiel van de behandeling met natalizumab met de patiënt te bespreken, en de vereiste om het patiënteninformatiepakket te verstrekken.
- Informatie over het toedienen van natalizumab subcutaan buiten een klinische omgeving (bijv. thuis), met bijbehorende checklist en beslisboom en informatiesupplement.

Samenvatting update versie 22

De voornaamste updates betreffen de toediening van natalizumab subcutaan buiten een klinische omgeving (bijv. thuis). Er zijn additionele materialen voor toediening buiten een klinische omgeving, namelijk een checklist en een informatiesupplement die de toediening buiten een klinische omgeving ondersteunen.

INHOUDSOPGAVE

1	INLEIDING	4
2	PROGRESSIEVE MULTIFOCAL LEUKENCEFALOPATHIE	5
2.1	Etiologie en epidemiologie	5
2.2	Pathologie	5
2.3	PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab	6
2.4	Risicofactoren voor PML	6
2.5	Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML	8
2.6	Aanbevolen monitoring van patiënten	10
2.6.1	Testen op anti-JVC-antilichamen	10
2.6.2	Aanbevolen MRI-monitoring voor de vroege detectie van PML	10
2.7	De diagnose van PML	12
2.7.1	Belangrijke overwegingen	12
2.7.2	Klinische differentiatie	12
2.7.3	MRI-differentiatie tussen PML en MS-relapse	13
2.7.4	Laboratoriumonderzoek	15
2.8	Behandeling van PML	15
2.8.1	Behandeling van Immun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom	15
2.9	Prognose van PML	16
2.10	PML diagnose na staken van natalizumab	16
3	INFORMATIEMATERIAAL	17
3.1	Patiënten informeren over de voordelen en risico's	17
3.2	Waarschuwingskaart voor patiënten	17
3.3	Behandelformulieren	17
3.4	Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	18
3.5	Contact gegevens Medische Afdeling Biogen Netherlands B.V.	18
4	REFERENTIES	19
5	BIJLAGEN	20
	BIJLAGE 1. SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN (SMPC)	20
	BIJLAGE 2. BIJSLUITER	20
	BIJLAGE 3. WAARSCHUWINGSKAART VOOR PATIËNTEN	20
	BIJLAGE 4. FORMULIEREN VOOR AANVANG, VOORTZETTING EN STOPPEN VAN DE BEHANDELING	20

1 Inleiding

Deze richtlijn is uitgewerkt in overeenstemming met de voorwaarden in de handelsvergunningen van het geneesmiddel en is bedoeld voor artsen die behandeling van patiënten met natalizumab starten en begeleiden om de risico's te minimaliseren en te zorgen voor effectief gebruik. Dit document bevat informatie die moet worden gebruikt samen met de officiële productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, SmPC) van natalizumab (bijlage 1) en wordt ondersteund door het formulier voor aanvang, het formulier voor voortzetting en het formulier voor het stoppen van de behandeling (bijlage 4). Deze richtlijn biedt aanvullende risicobeperkende maatregelen; zie de SmPC voor primaire richtlijnen.

Het informatiepakket voor artsen bevat ook een exemplaar van de bijsluiter en waarschuwingskaart voor patiënten (bijlage 2 en bijlage 3).

Het wordt aanbevolen dat artsen die behandeling met natalizumab starten, de relevante onderdelen van dit document delen met de radiologen die betrokken zijn bij de differentiaaldiagnose van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML).

Aanbevolen wordt dat artsen die een behandeling met natalizumab starten en begeleiden, de relevante delen van dit document delen met beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de toediening van natalizumab (IV, SC).

Aanbevolen wordt dat artsen die een behandeling met natalizumab starten en begeleiden, informatie over de Checklist voor voor toediening buiten een klinische omgeving en de Beslisboom delen met beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving (bijv. thuis).

Deze richtlijn is primair gericht op PML, dat op dit moment de belangrijkste bijwerking is bij patiënten die worden behandeld met natalizumab.

2 Progressieve Multifocale Leukencefalopathie

Artsen die een behandeling met natalizumab starten en begeleiden, radiologen die betrokken zijn bij de differentiaaldiagnose van PML en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de toediening van natalizumab dienen zich ervan bewust te zijn dat opportunistische infecties, inclusief PML, op kunnen treden tijdens de behandeling met natalizumab.

Een opportunistische infectie is een infectie als gevolg van een organisme dat gewoonlijk geen ziekte veroorzaakt of slechts een milde of zelflimiterende ziekte, bijvoorbeeld slokdarmcandidiasis, mycobacteriuminfecties en verspreide virale infecties. Opportunistische infecties komen voor bij personen met een verzwakt immuunsysteem. Er zijn gevallen van PML gemeld bij patiënten tijdens behandeling met natalizumab en tot 6 maanden na de laatste dosering natalizumab. Patiënten en hun zorgverleners moeten op de hoogte zijn van symptomen die kunnen wijzen op vroege PML en hierop letten tijdens de hele behandeling en tot 6 maanden na stoppen van de behandeling (zie Paragraaf 3.2, Bijlage 3 en Bijlage 4). Indien een opportunistische infectie wordt vermoed, moet dosering met natalizumab worden uitgesteld tot deze kan worden uitgesloten na verdere beoordeling.

2.1 Etiologie en epidemiologie

PML is een subacute, zich geleidelijk aan ontwikkelende infectie van het CZS veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV). Er zijn gevallen gemeld die optreden als gevolg van behandeling met immunosuppressiva (IS) bij patiënten met auto-immuunaandoeningen en bij patiënten na orgaantransplantatie.

PML beïnvloedt de subcorticale witte stof en wordt veroorzaakt door reactivatie van het JCV, een humaan polyomavirus [Wollebo 2015]. Men denkt dat de initiële infectie met JCV tijdens de kinderjaren plaatsvindt, waarna het virus voornamelijk in de nieren aanwezig blijft. Infectie met het archetype virus veroorzaakt geen ziekte. Er wordt echter gedacht dat mutaties in de niet-coderende regio en vervolgens in de regio coderend voor het capsid eiwit in het virale deoxyribonucleïdezuur (DNA) leiden tot een pathogene vorm die de hersenen kan binnendringen en het CZS kunnen infecteren. Gekoppeld met een gecompromiteerd immuunsysteem kan dit neurotrope virus opnieuw geactiveerd worden, met PML tot gevolg.

Een seroprevalentieonderzoek met behulp van het serum anti-JCV-antilichaam assay (STRATIFY JCVTM) dat bij meer dan 6000 patiënten met MS werd uitgevoerd, toonde aan dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen ongeveer 55% is. In een cross-sectioneel onderzoek van patiënten met MS is gemeld dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen in de Europese Unie (EU) varieert van 48,8% tot 69,5%, ongeacht de behandeling (Bozic et al., 2014). In de MS-populatie werd de prevalentie van anti-JCV-antilichamen groter naarmate de patiënten ouder waren en was de prevalentie in alle geteste cohorten bij vrouwen lager dan bij mannen. Deze bevindingen zijn consistent met de in de literatuur beschreven data voor gezonde volwassenen, waarbij gelijkwaardige methodologieën werden gebruikt [Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003; Stolt 2003]. Over het algemeen leek de prevalentie van anti-JCV-antilichamen niet afhankelijk te zijn van bekende risicofactoren zoals eerder gebruik van IS, eerdere blootstelling aan natalizumab of de duur van de blootstelling aan natalizumab.

2.2 Pathologie

Replicatie van het JCV in de hersenen veroorzaakt een lytische infectie van oligodendrocyten resulterend in de wijdverbreide destructie van myeline. Microscopische laesies ontwikkelen zich in de subcorticale witte stof, worden groter en kunnen zich bij een Magnetisch Resonantie (MRI)-onderzoek tot een kenmerkend patroon samenvoegen.

Naast oligodendrocyten kan JCV ook cerebellaire granulaire neuronen infecteren wat resulteert in JCV granulaire neuropathie (GCN). JCV GCN is geassocieerd met mutaties in de C-terminus van het JCV VP1 gen dat codeert voor het 'major capsid protein'. JCV GCN kan afzonderlijk optreden of in combinatie met PML. Er zijn zeer zeldzame gevallen van JCV GCN gerapporteerd in patiënten die werden behandeld met natalizumab [Agnihotri 2014; Schipling 2013].

2.3 PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab

PML is een -niet vaak voorkomende, maar ernstige infectie die in verband is gebracht met het gebruik van natalizumab. Voorafgaande aan handelsvergunning werd er tijdens uitgebreide klinische onderzoeken melding gemaakt van 2 gevallen van PML bij patiënten met MS en een volledige veiligheidsanalyse onthulde nog 1 aanvullend geval in een klinisch onderzoek bij een patiënt met de ziekte van Crohn [Yousry 2006]. Patiënten met bevestigde PML in de postmarketing setting worden gedurende 24 maanden gevolgd na de diagnose. Van de 873 patiënten behandeld met natalizumab met bevestigde PML tot en met 7 augustus 2021 was het overlevingspercentage 76% (662 patiënten leven nog) en was het sterftepercentage 24% (er zijn 211 patiënten overleden).

Twee algemene mechanismen zijn gesuggereerd als verklaring voor het verband tussen de behandeling met natalizumab en PML. Het eerste mechanisme is dat de blokkering van 4 integrine leidt tot een vermindering van trafficking van lymfocyten; door de daaropvolgende verminderde immunbewaking kan een latente infectie in het zenuwstelsel worden geactiveerd. Het tweede gesuggereerde mechanisme houdt verband met de bevinding dat deletie van 4 integrine verband houdt met een toegenomen aantal B cellen en onrijpe voorlopercellen die worden vrijgegeven uit het beenmerg. Deze beide celpopulaties kunnen een reservoir zijn voor latente JCV [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4 Risicofactoren voor PML

Alle beschikbare gegevens om het PML-risico te karakteriseren komen van toediening via de IV-weg. Gezien de vergelijkbare PD-profielen, wordt uitgegaan van hetzelfde PML-risico en dezelfde relevante risicofactoren voor verschillende toedieningswegen. De volgende risicofactoren zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van PML tijdens behandeling met natalizumab:

- **De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen in bloed of serum.** Infectie met JCV leidt tot de productie van anti JCV antilichamen die in bloed of serum detecteerbaar zijn. Patiënten die anti-JCV-antilichaam positief zijn, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML vergeleken met patiënten die anti-JCV-antilichaam negatief zijn. PML treedt echter alleen op bij een minderheid van de patiënten die anti-JCV positief zijn, omdat JCV infectie slechts één van een aantal stappen is, die zijn vereist voor de ontwikkeling van PML. De anti-JCV antilichaam assay (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) is van het grootste belang bij het stratificeren van PML risico wanneer een positief testresultaat wordt gebruikt in combinatie met de andere geïdentificeerde risicofactoren die hieronder worden beschreven.
- **Duur van de behandeling.** Het risico op PML neemt toe met de duur van de behandeling met natalizumab, vooral na 2 jaar.
- **Eerdere behandeling met immunosuppressieve therapie.** Patiënten die eerder zijn behandeld met een IS vóór aanvang van de behandeling met natalizumab lopen ook een groter risico om PML te ontwikkelen.

Patiënten die alle 3 risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. anti-JCV-antilichaam positief zijn, en natalizumab-behandeling gedurende meer dan twee jaar hebben gekregen, en eerder behandeld met IS) hebben een hoger risico op PML. Bij anti-JCV-antilichaampositieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder IS hebben gebruikt, wordt de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML (d.w.z. het risico is groter bij patiënten die een hoge antilichaamindex hebben vergeleken met die met een lage index). Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld [Ho 2017].

Onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor PML is verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

Het algoritme voor PML-risicoschattingen (Figuur 1) vat het PML-risico samen in relatie tot anti-JCV-antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling met natalizumab (per behandeljaar) en stratificeert dit risico naar indexwaarde, waar van toepassing.

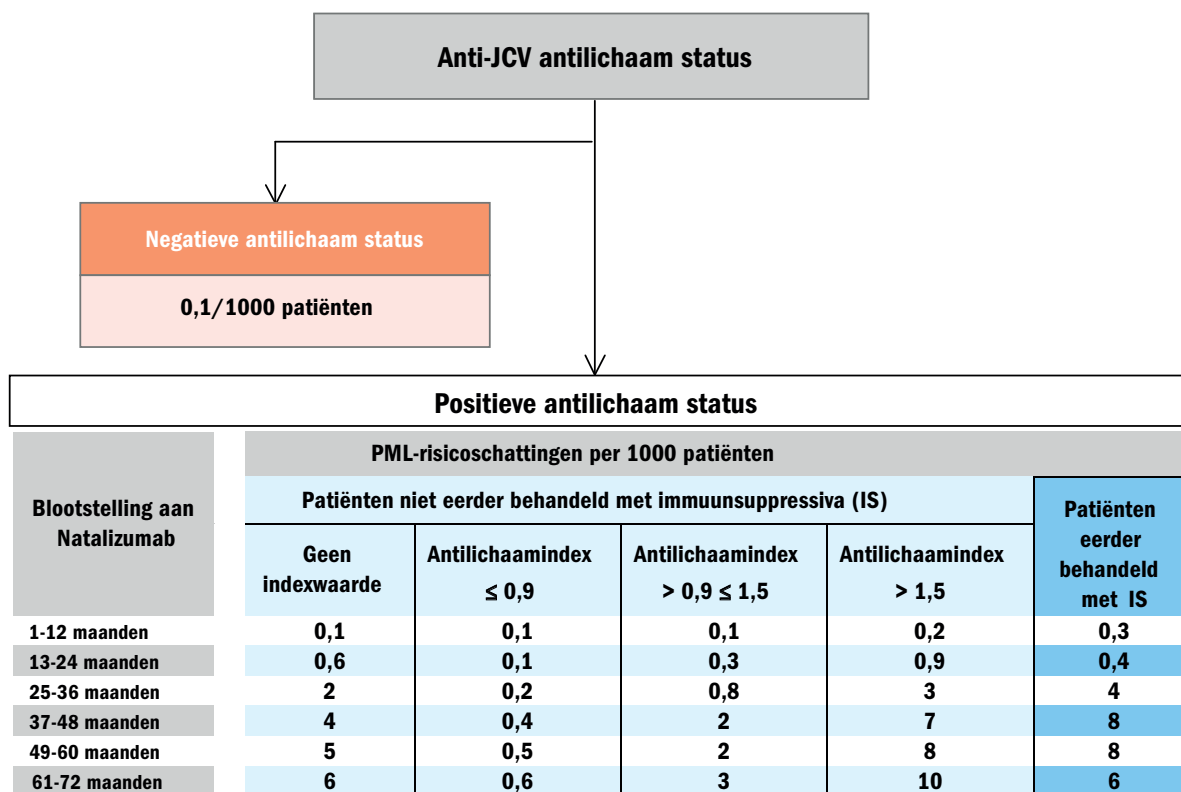
- Voor anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten: PML-risicoschattingen zijn gebaseerd op gegevens van ongeveer 125.000 aan natalizumab blootgestelde patiënten bij wie de geschatte incidentie van PML voor anti-JCV-antilichaamnegatieve patiënten 0,1/1000 is. Anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten kunnen toch nog risico lopen op PML door bijvoorbeeld een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaamstatus of een vals-negatief testresultaat.

Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten: risicoschattingen werden verkregen middels de Life-Table-methode op basis van het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken. De risicoschattingen van de Life-Table-methode zijn vooruitkijkend in jaarlijkse intervallen: bijvoorbeeld, de risicoschatting corresponderend met de periode van blootstelling aan natalizumab van 25 tot 36 maanden is het PML-risico geschat voor het volgende jaar bij patiënten die 24 maanden met natalizumab zijn behandeld. Bij de individuele behandelduur voor elke patiënt wordt rekening gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van de behandeling). Een hogere anti-JCV-antilichaamindex wordt geassocieerd met een verhoogd risico op PML.

- Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die wel eerder IS hebben gebruikt: deze patiënten hebben een verhoogd risico op PML, omdat eerder gebruik van IS een onafhankelijke risicofactor voor PML is. PML-risicoschattingen voor deze patiëntenpopulatie zijn gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens voor natalizumab, waarbij voorafgaand gebruik van IS de volgende 5 IS-behandelingen omvatte: mitoxantron, methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil. Het exacte mechanisme waardoor eerder gebruik van deze 5 IS-behandelingen tot een verhoogd risico op PML leiden tijdens behandeling met natalizumab is niet bekend. Bij patiënten met eerdere behandeling met IS tonen recente gegevens geen associatie tussen een hogere index en risico op PML. De onderliggende biologische verklaring voor dit effect is onbekend. Verdere stratificatie van het PML-risico op anti-JCV-antilichaamindex interval voor patiënten die niet eerder een IS hadden gebruikt werd verkregen door het totale jaarlijkse risico met de antilichaamindex distributie te combineren.

¹ DXSELECT is een handelsmerk van DiaSorin S.p.A.

Figuur 1: Algoritme voor PML-risicoschattingen

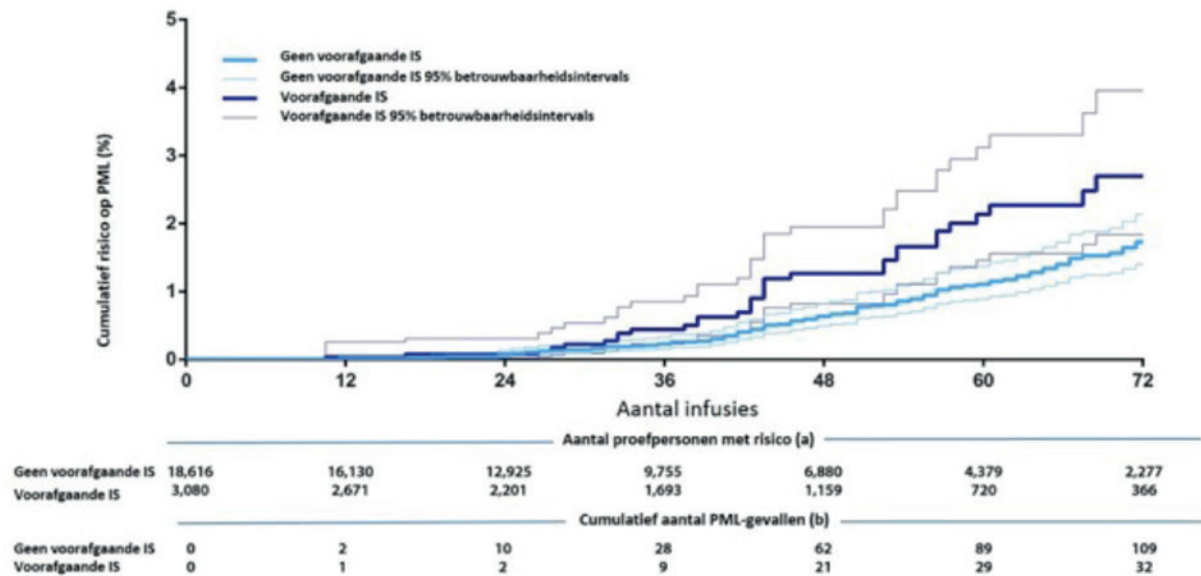


IS = immuunsuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Blootstelling tot 72 maanden wordt getoond, omdat gegevens na 6 jaar behandeling schaars zijn.

Daarnaast is voor sommige artsen een Kaplan-Meier (KM) curve wellicht nuttig voor een visuele weergave van het cumulatieve risico op PML in de tijd middels een tijd-tot-gebeurtenis-analyse (Figuur 2). In de KM curve geven PML-risicoschattingen voor een gegeven tijdstip het totale cumulatieve risico weer tot aan dat tijdstip (bijvoorbeeld, op het tijdstip van 48 maanden geeft de risicoschatting op de KM curve het totale risico tot 48 maanden weer, niet het risico tussen 24 maanden en 48 maanden). Evenals in Figuur 1 werden de gegevens voor deze analyses ook verkregen uit het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken en wordt tevens de individuele behandelingsduur voor elke patiënt meegenomen waarbij rekening is gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van behandeling).

¹ DXSELECT is een handelsmerk van DiaSorin S.p.A.

Figuur 2: Cumulatief risico op PML in de tijd voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten gestratificeerd op eerder gebruik van IS



IS = immunosuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

NB: aantal gevallen van PML na 72 infusies: geen eerder gebruik van IS = 11, eerder gebruik van IS = 4.

Voor patiënten met ontbrekende gegevens over anti-JCV-antilichaamstatus en/of eerder gebruik van IS wordt de multipele imputatie methodologie gebruikt om de status te imputeren.

(a) Gemiddeld aantal proefpersonen dat deelnam aan het onderzoek en bij wie aan het einde van de gespecificeerde tijd over meerdere imputaties het voorval niet was opgetreden.

(b) Cumulatief aantal gevallen van PML aan het einde van de gespecificeerde tijd.

Bron: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML

Het dient te worden opgemerkt dat het standaard doseringsinterval (SID) voor natalizumab 300 mg om de 4 weken (Q4W) is.

Analyse van natalizumab-patiënten in de VS die anti-JCV-antilichaampositief zijn (TOUCH-register) ondersteunt dat er sprake is van een significante afname van het risico op geassocieerde PML bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die zijn behandeld met een gemiddeld natalizumab-doseringsinterval van ongeveer 6 weken (Q6W), de zogenoemde verlengd interval-dosering (EID), in vergelijking met het goedgekeurde doseringsschema van om de 4 weken (zie rubriek 5.1 van de SmPC [Farmacodynamische eigenschappen]). Volgens rubriek 4.4 van de SmPC (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) dient voorzichtigheid te worden betracht als gebruik wordt gemaakt van met het verlengen van het doseringsinterval, omdat de werkzaamheid van het verlengen van het doseringsinterval niet is vastgesteld en niet bekend is wat de bijbehorende risico-batenverhouding is.

Het 101MS329 onderzoek (NOVA, EudraCT nummer: 2018 002145 11), deel 1 toonde aan dat het veiligheidsprofiel van natalizumab 300 mg IV in de groep van eenmaal om de 6 weken vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel van natalizumab 300 mg IV in de groep van eenmaal om de 4 weken. Tijdens dit onderzoek werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen geïdentificeerd, wat erop duidt in acht genomen dat dit onderzoek niet bedoeld was om informatie op te leveren over zeldzame voorvallen zoals PML. Opmerking: Er is één voorval van asymptomatische PML gemeld in de Q6W groep. Van dit ene geval waren bijkomende risicofactoren bekend (anti JCV antilichaamindex > 1,5 en > 2 jaar behandeling met natalizumab) [Foley 2022].

Alle informatie tot nu toe beschikbaar over EID-effectiviteit en veiligheid komt voort uit evaluatie van de IV-route van toediening. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid of effectiviteit van EID bij de SC-route van toediening, dus zijn de voordelen of risico's van EID SC niet vastgesteld.

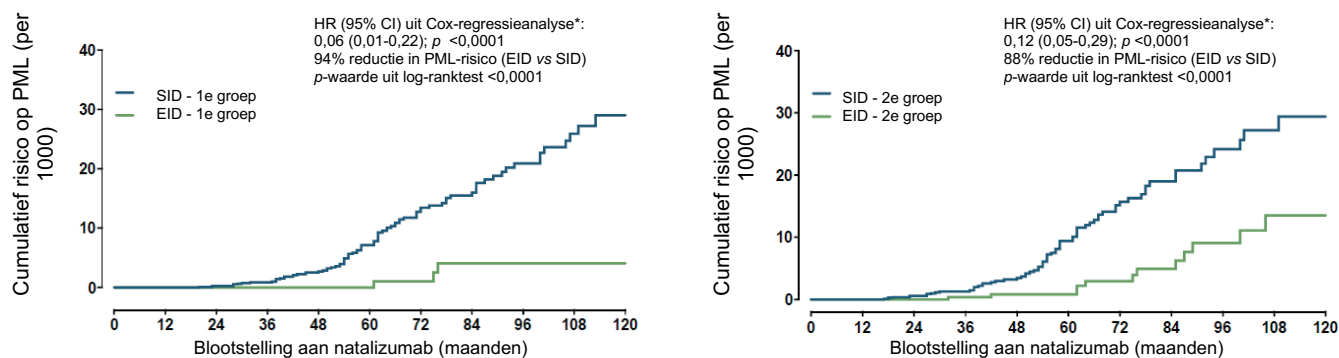
Beknpte resultaten van data afkomstig uit de dagelijkse praktijk over toediening met verlengd interval

In 2017 werd in de Verenigde Staten (VS) een vooraf gespecificeerde retrospectieve analyse uitgevoerd bij natalizumab behandelde anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten om het risico op PML te vergelijken tussen patiënten die de SID kregen en patiënten die het middel met een EID kregen. Er werden drie verschillende analyses van EID versus standaard doseringsinterval uitgevoerd. Iedere analyse vertegenwoordigde een ander scenario uit de praktijk van verlenging van het interval tussen de doses. De analyses gebruikten verschillende inclusiecriteria (definities) voor patiënten met een EID gebaseerd op het aantal ontvangen doses tijdens bepaalde perioden om verschillende hypothesen over het mogelijke effect van EID op het PML-risico te testen [Ryerson 2019]. EID PML-gevallen werden echter alleen waargenomen bij de primaire en secundaire definitie.

Bij de primaire definitie werd EID vastgesteld op basis van de laatste 18 maanden van blootstelling aan natalizumab. Uit analyses bleek dat het merendeel van de EID-patiënten de SID had ontvangen gedurende de eerste 18 maanden van blootstelling aan natalizumab. In de laatste 18 maanden behandeling met natalizumab was het gemiddelde aantal ontvangen doses voor EID-patiënten 13 of ongeveer één dosis per 42 dagen (6 weken). De secundaire definitie hield

in: EID-periode van ≥ 6 maanden dat op enig moment tijdens de behandelgeschiedenis kon voorkomen, waarbij het merendeel van de geïncludeerde patiënten overgeschakelde naar EID na > 1 jaar op de SID (mediaan aantal van 25 infusies). KM-schattingen van tijd tot PML en de kans dat zich PML ontwikkelt voor EID versus de SID worden weergegeven in Figuur 3. Uit de analyses kwam dat EID-behandeling, na een periode van SID-behandeling, gepaard gaat met een lager risico op PML dan SID-behandeling bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten. In deze dataset waren geen effectiviteitsdata beschikbaar, waardoor er geen conclusies konden worden getrokken over de risico-batenverhouding van EID. Ondanks dat volgens deze analyse het risico op PML bij EID-patiënten lager kan zijn, dienen patiënten die worden behandeld met EID te worden gecontroleerd op PML volgens dezelfde richtlijnen als voor patiënten die worden behandeld volgens SID.

Figuur 3: Kaplan-Meier-schattingen van het cumulatieve risico op PML voor primaire (A) en secundaire (B) EID-analyses



		Aantal patiënten met risico†									
SID-groep	13.132	13.132	10.596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
EID-groep	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113
		Cumulatief aantal gevallen van PML‡									
SID-groep	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
EID-groep	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

		Aantal patiënten met risico†									
SID-groep	15.424	13.104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
EID-groep	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
		Cumulatief aantal gevallen van PML‡									
SID-groep	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
EID-groep	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

BI = betrouwbaarheidsinterval; EID = verlengd doseringsinterval; HR = hazardratio; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie; SID = standaard doseringsinterval.

*Cox-model van EID versus SID includeert leeftijd, geslacht, eerder gebruik van immunosuppressiva, EID/SID-groep en kalenderjaar bij aanvang van de natalizumab-therapie als covariabelen.

†Aantal patiënten dat nog deelnam aan het onderzoek en aan het einde van de gespecificeerde tijd geen PML had.

‡Cumulatief aantal gevallen van PML aan het einde van de gespecificeerde tijd.

Resultaten van modelleringsgegevens voor werkzaamheid

De werkzaamheid is gemodelleerd voor patiënten die overschakelen op langere doseringsinterval na ≥ 1 jaar goedgekeurde toediening met dit geneesmiddel met intraveneuze toediening en die geen recidief ondervonden in het jaar vóór de overschakeling. De huidige farmacokinetische/farmacodynamische, statistische modellering en simulatie duiden erop dat het risico van ziekteactiviteit van MS voor patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen groter kan zijn voor patiënten met doseringsintervallen van ≥ 7 weken. Er zijn geen prospectieve klinische onderzoeken uitgevoerd om deze bevindingen te valideren.

2.6 Aanbevolen monitoring van patiënten

2.6.1 Testen op anti-JCV-antilichamen

Het testen van serum op anti-JCV-antilichamen verstrekt ondersteunende informatie voor risicostratificatie van de behandeling met natalizumab. Het wordt aanbevolen om te testen op anti-JCV-antilichamen in serum vóór aanvang van de behandeling met natalizumab. Anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten kunnen nog steeds risico lopen op PML door bijvoorbeeld een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaamstatus of een vals-negatief testresultaat. Het wordt aanbevolen om anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten om de 6 maanden opnieuw te testen. Het wordt tevens aanbevolen patiënten met een lage index, die niet eerder met een IS zijn behandeld, opnieuw te testen zodra ze 2 jaar met natalizumab zijn behandeld om geschikte MRI-monitoring van de patiënt te bepalen.

In het klinisch onderzoek STRATIFY-1 veranderde ieder jaar ongeveer 11% van de patiënten van serostatus anti-JCV-antilichaam-negatief naar positief. Ongeveer 12-16% veranderde van serostatus antilichaam-negatief naar positief in de tweede generatie-assay gemeld in de praktijkgegevens van Unilabs gedurende een gemiddelde periode van 12 maanden. In het klinisch onderzoek STRATIFY-2, veranderde ongeveer 6% van de patiënten van serostatus anti-JCV-antilichaam-positief naar negatief per jaar.

Patiënten die op enig moment anti-JCV-antilichaam-positief testen, moeten worden beschouwd als patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML, onafhankelijk van voorafgaande of daaropvolgende antilichaamtestresultaten.

Er dienen uitsluitend geschikte en gevalideerde testen te worden gebruikt, bijv. STRATIFY JCV™ DXSELECT™ [Lee 2013]. De anti-JCV antilichaam assay dient niet te worden gebruikt voor het diagnosticeren van PML. Het gebruik van plasmaferese/plasmawisseling (PLEX) of intraveneuze immunoglobuline (IVIg) kan effect hebben op de zinvolle interpretatie van serum anti-JCV-antilichaamtests. Patiënten mogen niet op anti-JCV-antilichamen worden getest binnen 2 weken (na PLEX) vanwege de eliminatie van antilichamen uit het serum, of binnen 6 maanden na IVIg-behandeling (d.w.z. 6 maanden = 5x de halfwaardetijd van immunoglobulines).

2.6.2 Aanbevolen MRI-monitoring voor de vroege detectie van PML

In de klinische praktijk is gebleken dat MRI een nuttig hulpmiddel is voor het monitoren van patiënten met MS. Het kan bijdragen aan het differentiëren tussen PML-laesies en MS-plaques bij patiënten die nieuwe neurologische symptomen of tekenen ontwikkelen tijdens behandeling. Regelmatige MRI-controle bij patiënten met een hoog risico op PML kan leiden tot een eerdere diagnose van PML en betere klinische uitkomsten [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015], Aanbevelingen voor MRI-monitoring worden hieronder samengevat:

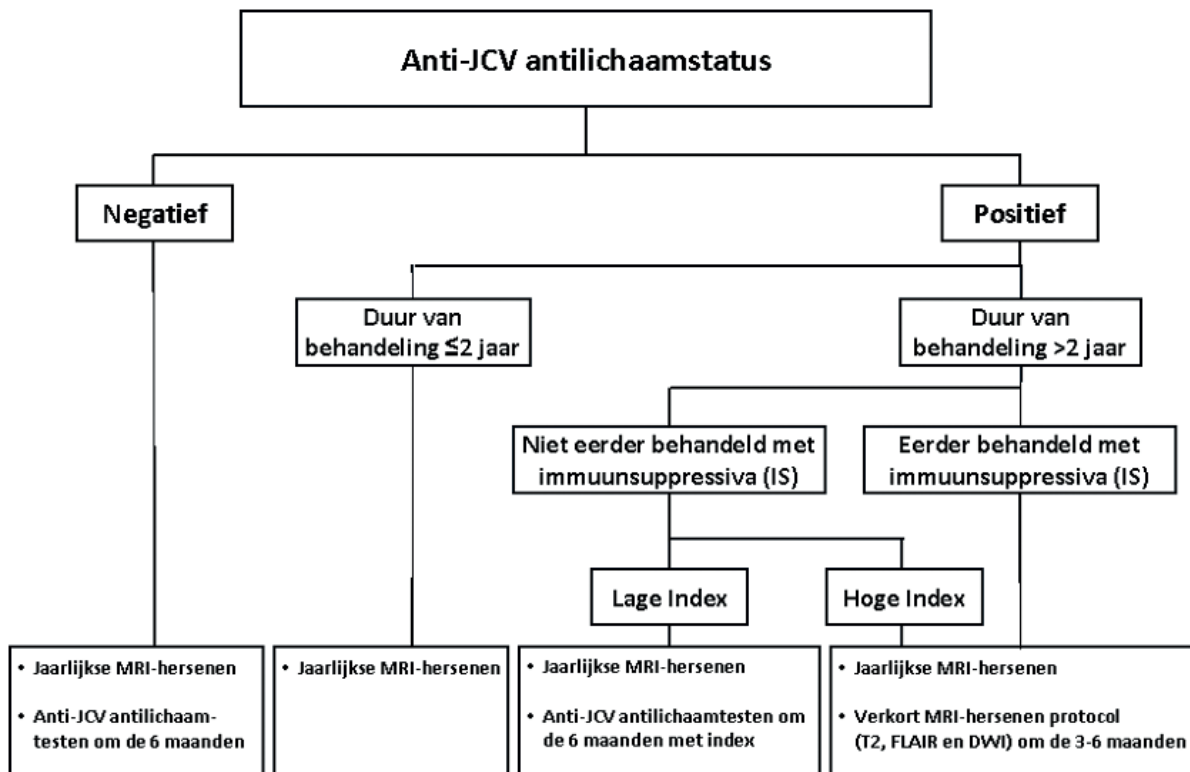
1. Voor aanvang van de behandeling met natalizumab moet een recente, volledige MRI (Tabel 1) (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn ter referentie en dient de MRI ten minste één keer per jaar worden herhaald. Artsen moeten de jaarlijkse volledige MRI bij alle met natalizumab behandelde patiënten evalueren op verschijnselen van PML.
2. Bij patiënten met een verhoogd risico op PML moet worden overwogen om frequentere MRI-monitoring (bijv. om de 3 tot 6 maanden) te verrichten middels een verkort protocol (Tabel 1). Daartoe behoren:
 - Patiënten met een hoge anti-JCVantilichaamindex die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en niet eerder met IS zijn behandeld.
 - of
 - Patiënten met een hoge anti-JCVantilichaamindex die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en niet eerder met IS zijn behandeld.
3. Er moet een MRI worden uitgevoerd bij het eerste teken van symptomen die wijzen op mogelijke PML.

Huidig bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en aanzienlijk toeneemt boven 1,5 voor patiënten die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld. Bij beslissingen over MRI-monitoring moet deze informatie in overweging worden genomen: voor patiënten met indexwaarden tussen 0,9 en 1,5 wordt het oordeel aan de arts gelaten.

² DXSELECT is een handelsmerk van DiaSorin S.p.A.

In Figuur 4 staat een samenvatting van de aanbevolen monitoring.

Figuur 4: Aanbevolen monitoring van patiënten



DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; JCV = John Cunningham-virus; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie).

Tabel 1: MRI-protocollen

Veldsterkte scanner >1,5 T, plakdikte ≤5 mm zonder tussenruimte en met gehele hersenen zichtbaar. Axiale afbeeldingen voorgeschreven vanuit de subcallosale lijn.

Volledig MRI-protocol ¹	Verkort MRI-protocol ²
<ul style="list-style-type: none"> • Sagittale en axiale 2D-FLAIR of 3D-FLAIR • Axiale FSE-proton density/T2 • Axiale DWI met ADC • Axiale SE T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel of 3D T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel • Injectie met Gd 0,1 mmol/kg in 30 seconden • Delay van 5 minuten na injectie met contrastmiddel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagittale en axiale 2D-FLAIR of sagittale 3D-FLAIR met axiale en coronale reformat • Axiale FSE-proton density/T2 • Axiale DWI met ADC

¹ Baseline en jaarlijkse routinescans voor alle patiënten.

² Veiligheidsmonitoring bij patiënten met een verhoogd risico.

2D = 2-dimensionaal; 3D = 3-dimensionaal; ADC = apparent diffusion coefficient (schijnbare diffusiecoëfficiënt); DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FSE = fast spin echo (snelle spin-echo); Gd = gadolinium; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); SE = spinecho.

Wanneer er MRI-laesies worden gedetecteerd die op PML wijzen, moet het volledige MRI-protocol worden uitgebreid met contrast-verhoogde T1-gewogen beeldvorming voor het detecteren van inflammatoire kenmerken en het mogelijke samenvallen van PML en PML-immunrestitutie-inflammatoir syndroom (IRIS), vooral tijdens follow-up. Daarnaast wordt aanbevolen dat de behandelend arts bij een aanvraag voor een vervolgmri de radioloog informeert dat PML of andere opportunistische infecties bij de differentiaaldiagnose overwogen worden.

2.7 De diagnose van PML

De door de American Academy of Neurology gepubliceerde consensusverklaring over diagnostische criteria voor PML vereist klinische, radiografische en virologische bevindingen of typische histopathologische bevindingen en de aanwezigheid van JCV [Berger 2013]. Deze criteria maken een hersenbiopsie overbodig maar vereisen compatibele klinische en MRI-bevindingen plus de detectie van JVC-DNA in de cerebrospinale vloeistof (CSF) via de polymerase chain reaction (PCR) voor een definitieve PML-diagnose; gebaseerd op een alternatief indelingssysteem worden artsen er echter op gewezen dat bij met natalizumab behandelde MS patiënten de diagnose PML bevestigd kan worden beschouwd in afwezigheid van klinische symptomen [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (zie rubriek 2.7.4).

2.7.1 Belangrijke overwegingen

Bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld dient regelmatig een klinisch follow-up onderzoek plaats te vinden zodat een vroege detectie van veranderingen in de neurologische toestand mogelijk is. **Wanneer nieuwe neurologische symptomen zich ontwikkelen in patiënten die met natalizumab worden behandeld, dient PML altijd als diagnose te worden overwogen.**

Patiënten en hun partners en verzorgers, dienen op de hoogte te worden gesteld van symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor vroege PML (zie paragraaf 3.2, bijlage 3 en bijlage 4) en voorgelicht te worden over de noodzaak om alert te zijn op deze symptomen wanneer de patiënt behandeld wordt met natalizumab, en gedurende ongeveer 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab (PML is ook gerapporteerd in de 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab in patiënten die geen PML-symptomen hadden op het moment van stoppen met de behandeling).

In alle gevallen waarin verder onderzoek naar een verandering in de neurologische toestand of verandering in de hersen MRI is geïndiceerd dient het gebruik van natalizumab te worden opgeschort en mag het niet opnieuw worden gestart totdat niet-MS-pathologie overtuigend is uitgesloten. Op basis van de PD van het geneesmiddel wordt van een tijdelijke opschorting van behandeling met natalizumab gedurende dagen of weken, niet verwacht dat het de therapeutische werkzaamheid in gevaar brengt (zie paragraaf 2.5). De dosering van natalizumab mag alleen opnieuw worden gestart als de diagnose PML overtuigend is uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch, MRI en laboratoriumonderzoek als de verdenking op PML blijft bestaan).

Het besluit om gebruik van natalizumab op te schorten, kan gebaseerd zijn op de aanvankelijke klinische presentatie, MRI-resultaten, de ontwikkeling van symptomen of aanwijzingen en/of de reactie op behandeling met corticosteroïden.

Als PML wordt bevestigd moet de toediening van natalizumab definitief worden gestaakt.

2.7.2 Klinische differentiatie

Nieuwe of opnieuw optredende neurologische symptomen dienen zorgvuldig beoordeeld te worden om de onderliggende pathologie vast te stellen. Bij patiënten bij wie de MS-activiteit met natalizumab stabiel is, kunnen zulke veranderingen een klinisch vermoeden van PML (of een andere opportunistische infectie) ondersteunen. Het is belangrijk om op te merken dat de aanwezigheid van nieuwe neurologische symptomen niet nodig is om een diagnose van PML vast te stellen (in aanwezigheid van ander bevestigend tekenen of symptomen) en er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld. Bij asymptomatische patiënten met zowel hoog als laag risico moet een nieuwe vermoede laesie op MRI zorgvuldig worden geëvalueerd, vooral wanneer een verkort protocol is uitgevoerd (zie paragraaf 2.7.3). In tabel 2 worden de klinische kenmerken getoond die mogelijk bijdragen aan differentiatie tussen MS-laesies en PML. Hierbij moet worden opgemerkt dat de tabel niet allesomvattend is, en dat er overlap tussen de symptomen van deze aandoeningen kan bestaan. **Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de klinische kenmerken van PML, of andere opportunistische infecties, moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van MS, met name vroeg in de ontwikkeling van PML.** Het is belangrijk de voorgeschiedenis en het patroon van eerdere en huidige symptomen en aanwijzingen in acht te nemen omdat dit de behandeling van patiënten faciliteert.

Tabel 2. Klinische kenmerken van MS en PML

	KENMERKEN INDICATIEF VOOR	
	MS	PML
Aanvang	Acuut	Subacuut
Ontwikkeling	<ul style="list-style-type: none"> • Gedurende uren tot dagen • Stabiliseert zich gewoonlijk • Verdwijnt spontaan, zelfs zonder behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedurende weken • Progressief
Klinische presentatie	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Paresthesie • Paraparese • Neuritis optica • Myelopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Afasie • Gedrags- of cognitieve veranderingen en neuropsychologische veranderingen • Retrochiasmale visuele gebreken • Duidelijke zwaktes • Hemiparese • Sensorische stoornissen • Vertigo • Convulsies • Ataxie (bij GCN)

GCN = granulaire celneuronopathie; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); MS = multipale sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

NB: PML kan aanwezig zijn met andere klinische kenmerken dan vermeld in deze tabel. PML kan met MRI gedetecteerd worden voordat klinische kenmerken ontstaan. Er kan enige overlapping zijn tussen klinische kenmerken van MS en PML.

Referentie: [Kappos 2011]

Als PML wordt overwogen in de differentiaal diagnose, dient zo spoedig mogelijk nader onderzoek te worden verricht, inclusief een MRI-beoordeling (Tabel 3) en een lumbaalpunctie en een onderzoek van de CSF. De toediening van natalizumab moet worden gestaakt tot PML (of een andere opportunistische infectie) kan worden uitgesloten.

De symptomen van JCV GCN zijn vergelijkbaar met de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom). Bij JCV GCN wordt ernstige, progressieve cerebellaire atrofie over enkele maanden aangetoond door middel van seriële MRI van de hersenen en wordt JCV DNA gedetecteerd in de CSF. De behandeling met natalizumab moet worden onderbroken bij vermoeden van JCV GCN en/of PML, en de behandeling moet permanent worden gestaakt indien een diagnose van JCV GCN en/of PML wordt bevestigd.

2.7.3 MRI-differentiatie tussen PML en MS-relapse

Voor optimale beeldvorming, die kan bijdragen aan de klinische besluitvorming, wordt voor de follow-up van patiënten die met natalizumab worden behandeld, een volledig MRI-protocol (Tabel 1) aanbevolen, bij voorkeur met en zonder contrast (Yousry et al., 2006, Yousry 2012). Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) is de gevoeligste sequentie voor het detecteren van PML [Wattjes 2015]. Diffusie-gewogen beeldvormingssequenties kunnen ook nuttig zijn bij het onderscheiden van nieuwe laesies van chronische MS-plaques en MRI-veranderingen ten opzichte van een eerdere scan [Mader 2003; Wattjes 2015]. Voor elke scanner moeten de MRI-sequentieparameters worden geselecteerd voor een goede representatie van de CZS-anatomie en visualisering van MS-laesies. Consistent gebruik van het standaard MRI-protocol draagt bij aan het tijdig herkennen van veranderingen op MRI (Tabel 3).

Om meer inzicht te geven in het differentiëren tussen PML en MS kunt u gebruik maken van de educatieve website van het VUMC Amsterdam Image Analysis Center (IAC, F. Barkhof, <https://ms-pml.org>).

Tabel 3. Kenmerken die op de MRI zichtbaar zijn

De tabel geeft kenmerken ter overweging voor de differentiaaldiagnose van MS en PML.

Kenmerk	MS	PML
Locatie van laesie	Focaal, periventriculair of diepe witte stof. Laesies komen voor in alle gebieden van de hersenen, oogzenuwen en het ruggenmerg.	Asymmetrisch, focaal of multifocaal. Subcorticaal of diffuse witte stof. Corticale grijze stof, en diepe grijze stof, hersenstam, middelste cerebellaire peduncles. PML komt niet voor in ruggenmerg of oogzenuwen.
Vorm en begrenzing van laesie	Ovoïde of vlamvormig; scherpe randen, vaak perilesionaal oedeem	Onregelmatige vorm, vingerachtige uitstulpingen naar de cortex. Slechte begrenzing naar de witte stof, scherp begrenst naar de grijze stof.
Wijze van uitbreiden	Aanvankelijke vergroting binnen dagen tot weken en afname van grootte binnen maanden.	Progressieve toename in grootte.
Massa-effect	Grote acute laesies kunnen een massa-effect hebben.	Geen massa-effect.
Op T2-gewogen beelden	Homogene hyperintensiteit met omringend oedeem.	Diffuse hyperintensiteit vaak met puntige microcystische inclusies. Perilesionale nodules in de nabijheid van de primaire lesie (melkweg).
Op T1-gewogen beelden	Acute laesies: hypointense of iso-intense. Toenemende signaalintensiteit in de tijd.	Iso-intens tot hypointens bij aanvang, met dalende signaalintensiteit in de tijd.
Bij FLAIR-beelden	Hyperintens, scherp omlijnd.	Hyperintens. Gevoeligste sequentie voor detectie van PML.
Contrastverhoging in acute laesies	Homogeen nodulair, ring of open ring aankleuring komt overeen met vorm en grootte van de laesie. Resolutie na 1-2 maanden.	43% van laesies tonen aankleuring ten tijde van presentatie; vlekkelig of nodulair uiterlijk. Aankleuring komt niet overeen met grootte of vorm van de laesie. Toegenomen aankleuring met IRIS.
DWI	Acute laesies hyperintens. Chronische laesies iso-intens.	Acute laesies hyperintens. Onderscheidt nieuwe PML laesies binnen gebieden van chronische witte stof ziekte, Geen beperking op ADC.
Atrofie	Diffuse atrofie met progressieve MS-ziekte.	Post PML-IRIS-encefalomalacie en diffuse hersenatrofie in de aangetaste gebieden.

ADC = apparent diffusion coefficient (schijnbare diffusiecoëfficiënt); DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = immuun reconstitutie inflammatoir syndroom; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); MS = multipale sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. (Referenties: Kappos 2011; Wattjes en Barkhof 2014; Yousry 2012).

2.7.4 Laboratoriumonderzoek

De diagnose PML wordt bevestigd door detectie van JCV-DNA via PCR in de CSF bij patiënten met MRI-bevindingen die passen bij en worden geassocieerd met PML. Een negatief JCV-PCR-resultaat hoeft echter een mogelijke diagnose van PML niet uit te sluiten, met name omdat kleine laesies geassocieerd worden met een lager aantal virale kopieën. Als er in de CSF geen JCV-DNA wordt ontdekt en als de klinische of MRI-gebaseerde verdenking op PML aanwezig blijft, ondanks negatief JCV DNA PCR resultaat van een lokaal of referentielaboratorium (d.w.z. niet gedetecteerd), wordt aanbevolen nogmaals een lumbaalpunctie te verrichten. Hersenbiopsie moet overwogen worden om JCV te detecteren als JCV-DNA niet gedetecteerd wordt in CSF bij herhaalde testen, in het bijzonder als het resultaat gebaseerd is op een test met een detectielimiet (LoD) die hoger is dan 11 kopieën/ml.

Testmethoden moeten gebaseerd zijn op de kwantitatieve “real time PCR-techniek” om de sensitiviteit en specificiteit van detectie te maximaliseren. Het wordt aanbevolen een test te gebruiken met een LoD van tenminste 11 kopieën/ml. Aangezien PML is bevestigd bij patiënten met een laag aantal kopieën in de CSF, is dit een diagnostisch relevant detectieniveau.

CSF monsters dienen zo snel mogelijk geanalyseerd te worden om de diagnose van PML te ondersteunen. De houder van de handelsvergunning is niet in de positie om een laboratorium te certificeren. Echter op moment van opstellen van deze materialen is de houder van de handelsvergunning ervan op de hoogte dat er een centraal laboratorium (Unilabs, Kopenhagen, Denemarken) bestaat dat een ‘real time’ PCR test aanbiedt die specifiek is voor de detectie van JCV DNA in de CSF.

Details voor de procedure voor het verzamelen, hanteren en het vervoer van de monsters naar het centrale laboratorium zijn beschikbaar bij de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4).

2.8 Behandeling van PML

Immuunrestitutie

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (Clifford 2015; Kappos 2019). PLEX en/of immunoabsorptie (IA) is beschreven voor snelle verwijdering van natalizumab uit het lichaam met als doel een versneld herstel van immunosurveillance van het CZS. Echter, op basis van een retrospectieve analyse van met natalizumab behandelde patiënten werd geen verschil waargenomen met betrekking tot 2-jarige overleving na PML-diagnose tussen patiënten die PLEX ontvingen en degenen die dit niet ontvingen [Kappos 2019]. Artsen dienen op medische gronden te overwegen of PLEX moet worden toegepast om PML te behandelen. En indien PLEX wordt toegepast, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS (zie rubriek 2.8.1), dat bij bijna alle patiënten die met PLEX worden behandeld optreedt en zich sneller lijkt voor te doen dan bij patiënten die niet met PLEX worden behandeld (Carruthers en Berger 2014; Clifford 2010).

Antivirale middelen en andere adjuvantia

Tot dusver heeft geen enkele klinische studie een gunstig effect van antivirale middelen bij de behandeling van PML aangetoond. Meldingen van PML-resultaten uit de dagelijkse praktijk die met het gebruik van antivirale middelen, inclusief mefloquine, mirtazapine en filgrastim, worden geassocieerd, zijn gevarieerd en ontoereikend om een behandelingsmethode te kunnen aanbevelen. [Kappos 2019; Williamson en Berger 2017].

2.8.1 Behandeling van Immuun Restitutie Inflammatoir Syndroom

IRIS komt voor bij nagenoeg alle natalizumab-geassocieerde PML-patiënten na stoppen met of het verwijderen van het geneesmiddel. Men vermoedt dat IRIS resulteert uit herstel van de immuunfunctie bij patiënten met PML, wat kan leiden tot ernstige neurologische complicaties en wat fataal kan zijn. Er moet controle worden uitgevoerd op ontwikkeling van IRIS en gepaste behandeling van de geassocieerde ontsteking tijdens herstel van PML.

In het algemeen wordt aan IRIS gedacht wanneer patiënten met PML tekenen vertonen van klinische verslechtering die doorgaans, maar niet altijd, gepaard gaan met gadoliniumaankleuring van PML-laesies met of zonder massa-effect op de MRI van de hersenen.

De klinische verslechtering is het resultaat van een lokale ontstekingsreactie, inclusief oedeem, en manifesteert zich als een verslechtering van neurologische symptomen zoals hemiparese, ataxie, spraakstoornissen, verstoringen van het zicht, cognitieve/gedragsstoornissen en epileptische aanvallen (afhankelijk de locatie van IRIS). Ernstige restverschijnselen kunnen voorkomen, inclusief coma en dood. Alhoewel verwacht kan worden dat de hoeveelheid JC-virus in de CSF vermindert in het geval van IRIS, is het ook mogelijk dat de hoeveelheid JC-virus toeneemt. Dit is het gevolg van de toegenomen doorlaatbaarheid van de bloed-hersenenbarrière en het vrijkomen van JCV uit cellen die gelyseerd worden tijdens IRIS.

Het kan nodig zijn om de actieve immuunreactie te behandelen ter preventie van mogelijke schade door IRIS (Elston and Thaker 2009; Talan 2009). Deze schade kan levensbedreigend zijn waardoor behandeling op een afdeling voor intensieve zorg vereist kan zijn.

Regelmatige klinische beoordeling inclusief MRI van patiënten kan daarom nuttig zijn ten behoeve van de vroegtijdige detectie van IRIS na PLEX of IA. De diagnose en behandeling van IRIS is controversieel en er bestaat geen consensus over de behandeling. Recentelijk is echter geopperd dat corticosteroiden nuttig kunnen zijn voor de behandeling van IRIS, in het bijzonder bij patiënten met ernstige tot levensbedreigende IRIS [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Scarpazza 2017a; Tan 2011; Tan 2009]. De volgende steroïdebehandelingen zijn echter in de literatuur gemeld voor de behandeling van IRIS:

- 1) oraal prednison 1,5 mg/kg/dag gedurende 2 weken, af te bouwen gedurende 2 maanden
- 2) intraveneus methylprednisolon (1 g/d gedurende 3 of 5 dagen), oraal af te bouwen gedurende 2 maanden (Gheuens 2012; Hodecker 2017; Mitsikostas 2014; Purohit 2016)

Indien zich een verdere verslechtering voordoet tijdens de afbouwperiode van een behandeling met steroïden, en dit beoordeeld wordt als zijnde een gevolg van voortdurende of nieuwe ontstekingsreacties, dan kan een verder behandeltraject met hogere doses steroïden noodzakelijk zijn.

Profylactische behandeling met steroïden wordt momenteel niet aangeraden (Antoniol 2012; Scarpazza 2017)

2.9 Prognose van PML

Verbeterde overleving van PML na behandeling met natalizumab is geassocieerd met een jongere leeftijd bij de PML-diagnose, minder functionele invaliditeit vóór de PML-diagnose, een lagere JCV-load bij de PML-diagnose en meer gelokaliseerde hersenaandoening op de MRI bij de diagnose (Dong-Si 2015). Bovendien is gerapporteerd dat asymptomatische patiënten bij de PML-diagnose een betere overleving en minder functionele beperking hadden dan symptomatische patiënten bij de PML-diagnose (Dong-Si 2014; Prosperini 2016). Raadpleeg voor informatie over uitkomsten in verband met PLEX rubriek 2.8).

Asymptomatische PML (met een vergelijking met symptomatische PML)

Er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld die aanvankelijk werden vermoed op basis van MRI-bevindingen en later werden bevestigd door positief JCV-DNA in de cerebrospinale vloeistof (CSF).

Bij patiënten met asymptomatische PML was de tijdsduur tussen de verdenking van PML en de diagnose PML korter dan bij patiënten met symptomatische PML (mediaan van respectievelijk 11 dagen versus 30 dagen). Daarnaast was er bij patiënten met asymptomatische PML sprake van meer gelokaliseerde PML op de MRI van de hersenen op het tijdstip van verdenking, in vergelijking met patiënten met symptomatische PML. Tot en met 7 augustus 2021 was er een hoger percentage patiënten met asymptomatische PML die unilobaire PML-laesies op de MRI-scan hadden op het tijdstip van de diagnose, in vergelijking met patiënten met symptomatische PML (respectievelijk 54,2% versus 34,0%). Omgekeerd had 22,9% van de asymptomatische patiënten wijdverspreide PML op de MRI-scan vergeleken met 39,9% van de symptomatische patiënten.

Tot en met 7 augustus 2021 hadden patiënten met asymptomatische PML ook een hoger overlevingspercentage in vergelijking met symptomatische patiënten (respectievelijk 92,4% versus 73,2%).

2.10 PML diagnose na staken van natalizumab

PML is gemeld na het staken van natalizumab. Patiënten en artsen moeten waakzaam blijven voor nieuwe symptomen en verschijnselen die op PML kunnen wijzen tot ongeveer 6 maanden na het staken, waarbij zij rekening moeten houden met het overstappen op andere ziektemodificerende behandelingen voor MS die worden geassocieerd met een risico op PML.

Tot en met 7 augustus 2021 zijn er in totaal 112 bevestigde gevallen van PML gerapporteerd bij patiënten waar PML zich ontwikkelde (d.w.z. de datum van de eerste klinische of radiografische symptomen van PML) langer dan 4 weken (30 dagen) na het laatste natalizumab-infuus. Van de 112 gevallen waar de tijd vanaf het laatste infuus tot de ontwikkeling van PML bekend is, ontwikkelden de meeste gevallen (91/112; 81 %) PML binnen 3 maanden (90 dagen) na het laatste natalizumab infuus, en 20 (18 %) patiënten ontwikkelden PML 4 tot 6 maanden (91 tot 180 dagen) na het laatste infuus. Eén patiënt ontwikkelde PML ongeveer 8 maanden na het laatste infuus. In dit geval werd de behandeling met natalizumab stopgezet vanwege een anti JCV antilichaamindex van > 1,5, was de patiënt gedurende > 2 jaar behandeld met natalizumab en was de patiënt overgeschakeld op een andere ziektemodificerende behandeling voor MS die in verband wordt gebracht met een risico op PML (ongeveer 4 maanden voordat PML zich ontwikkelde).

3 INFORMATIEMATERIAAL

Vanwege het verhoogde risico op PML bij een toenemende behandelduur, dienen de voordelen en risico's van behandeling met natalizumab individueel door de patiënt en de specialist overwogen te worden. Na 24 maanden dient de patiënt opnieuw te worden ingelicht over de risico's van PML met natalizumab, en dient de patiënt samen met zijn/haar partners en zorgverleners ingelicht te worden over de vroege tekenen en symptomen van PML. Patiënten die stoppen met de behandeling met natalizumab dienen ook te worden geïnformeerd dat zich gevallen van PML hebben voorgedaan bij patiënten tot 6 maanden na de laatste dosis van natalizumab. In deze situatie dient hetzelfde bewakingsprotocol te worden voortgezet gedurende ongeveer zes maanden na het stoppen met natalizumab.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het verhoogde risico van opportunistische infecties. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling zijn te vinden in bijlage 4.

Een Checklist voor voor toediening buiten een klinische omgeving en een Beslisboom zijn beschikbaar voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving (bijv. thuis).

Opname behandeling in een register of ander bewakingssysteem

Bij voorkeur dient de patiënt bij behandeling met natalizumab opgenomen te worden in een register of ander bewakingssysteem.

3.1 Patiënten informeren over de voordelen en risico's

In de bijsluiters die in elke verpakking van natalizumab is bijgesloten, worden zowel de voordelen als de risico's uitgelegd op een wijze die speciaal op patiënten is gericht, zodat patiënten dit kunnen begrijpen (dit is bevestigd met een leesbaarheidstest voor MS-patiënten). Als onderdeel van dit pakket is een voorbeeld hiervan bijgesloten (bijlage 3), zodat de arts bekend is met de bijsluiters voordat hij patiënten over behandeling met natalizumab informeert.

Artsen dienen patiënten te informeren over het belang van ononderbroken dosering, met name in de eerste maanden van behandeling.

Artsen dienen zwangere patiënten te informeren over het gebruik van natalizumab tijdens de zwangerschap, rekening houdend met de klinische toestand van de patiënt. Bij de afweging van de voordelen en risico's moet rekening worden gehouden met het mogelijk terugkeren van ziekteactiviteit na het stoppen van de behandeling met natalizumab, en met het monitoren van potentiële hematologische afwijkingen bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens het derde trimester van hun zwangerschap aan natalizumab zijn blootgesteld.

Verder vindt u in Bijlage 4 lokaal overeengekomen sjablonen voor een Formulier voor aanvang van de behandeling, een Formulier voor voortzetting van de behandeling na 24 maanden behandeling en een Formulier voor stoppen van de behandeling. Hierin worden specifiek het risico op PML met natalizumab-behandeling en het belang van controle op PML beschreven. De formulieren dienen te worden ondertekend, verstrekt aan de patiënten en met hen worden besproken vóór aanvang van de behandeling, na consult met de patiënt op 24 maanden behandeling en na stoppen, zodat patiënten volledig op de hoogte zijn van het risico op PML. De arts bewaart 1 exemplaar van deze formulieren en de patiënt krijgt 1 exemplaar.

3.2 Waarschuwingskaart voor patiënten

De Waarschuwingskaart voor patiënten dient aan de patiënt te worden uitgereikt, zodat ze deze kunnen invullen en bij zich kunnen dragen.

Partners en verzorgers dienen ook bewust gemaakt te worden van de informatie zoals verstrekt in de waarschuwingskaart. De waarschuwingskaart bevat een aanbeveling voor patiënten om de kaart gedurende een periode van 6 maanden na de laatste toediening van de behandeling met natalizumab te bewaren, aangezien tekenen en symptomen die op opportunistische infecties kunnen wijzen, inclusief PML (zoals veranderingen in stemming, gedrag, geheugen, spierzwakte of spraak en communicatiestoornissen) kunnen optreden tot 6 maanden na het stoppen. Patiënten, hun partners en verzorgers dienen verdachte veranderingen in neurologische status tijdens deze periode te melden.

De kaart bevat een ruimte voor contactinformatie, zodat patiënten het kunnen melden als ze zich hierover zorgen maken. Hun arts moet bij het uitreiken van de kaart dit deel invullen.

Waarschuwingskaarten voor patiënten (zie bijlage 3) zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Bij het lokale kantoor kunnen extra kaarten worden besteld; in het pakket vindt u de contactgegevens.

3.3 Behandelformulieren

Behandelformulieren (zie bijlage 4) zijn bijgesloten als onderdeel van het artsenpakket. Extra formulieren en een digitale versie zijn op te vragen via de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4).

3.4 Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving en Beslissingsboom

Een Checklist voor voor toediening buiten een klinische omgeving en een Beslisboom zijn beschikbaar voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving (bijv. thuis). Dit zijn educatieve hulpmiddelen die ontwikkeld zijn als hulp voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om patiënten met tekenen en symptomen van PML te identificeren vóór elke toediening, en als richtlijn voor verwijzing naar en contact met de gespecialiseerde arts als PML wordt vermoed. Een informatiesupplement voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met informatie over PML risicofactoren, monitoring en diagnose is tevens beschikbaar, ter ondersteuning van het begrip en de bruikbaarheid van de Checklist.

Toediening van natalizumab SC buiten een klinische omgeving vervangt **niet** de noodzaak voor regulier contact met, en klinische monitoring van de patiënt door de gespecialiseerde arts. Het is de verantwoordelijkheid van de gespecialiseerde arts om de geschiktheid van de patiënt te bepalen voor het toedienen van natalizumab buiten een klinische omgeving, en te zorgen voor de juiste monitoring van PML (inclusief controle van risicofactoren en MRI screening), zoals aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC).

Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, toegang heeft tot de actuele medicatielijst van de patiënt om een Controle van medicatie in te vullen in de Checklist voor voor toediening buiten een klinische omgeving bij elke afspraak buiten een klinische omgeving, voordat natalizumab SC wordt toegediend.

Extra Checklists voor voor toediening buiten een klinische omgeving en Beslisbomen kunnen worden besteld bij het lokale kantoor van het bedrijf; de contactgegevens zijn te vinden in het Pakket voor artsen.

3.5 Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na de toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Natalizumab is een biological. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

3.6 Contact gegevens Medische Afdeling Biogen Netherlands B.V.

U kunt extra materiaal opvragen via:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13-19, Badhoevedorp
Postbus 42, 1170 AB Badhoevedorp
Telefoon +31-20-54 22 000

Medische Afdeling email: medinfo.netherlands@biogen.com

Aanvullende informatie betreffende natalizumab is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.Biogen-aRMM.nl.

4 REFERENTIES

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
- Antonoli C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):608-619.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):596-602.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.
- Monaco MC, Atwood WJ, Gravel M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70(10):7004-12.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:3-9.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.
- Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151-6.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.
- Wolfe HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.
- Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.
- Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

5 Bijlagen

Bijlage 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Bijlage 2. Bijsluiter

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Bijlage 3. Waarschuwingskaart voor patiënten

Bijlage 4. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling

- Keep this card with you for 6 months after the last dose of natalizumab, since side effects
- Show this card to your partner or caregivers. They might see symptoms of PML that you might not notice, such as changes in mood or behaviour, memory lapses, speech and communication difficulties. You should remain aware of symptoms that might arise for up to 6 months after stopping natalizumab treatment.

Prior to treatment with Natalizumab

- You should not be treated with natalizumab if you have a serious problem with your immune system.
- You should not take any other long-term medicines for your multiple sclerosis while receiving natalizumab.

During Treatment with Natalizumab

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

PML, a rare brain infection, has occurred in patients who have been given natalizumab. PML usually leads to severe disability or death.

The risk of PML appears to increase with treatment duration, especially beyond 2 years.

The symptoms of PML may be similar to an MS relapse. Therefore, if you believe your MS is getting worse or if you notice any new symptoms while you are on natalizumab treatment or for up to 6 months after stopping natalizumab treatment, it is very important that you speak to your doctor as soon as possible. PML symptoms generally develop more slowly than those associated with an MS relapse (over days or weeks), and may be similar to your MS symptoms.

Signs Include:

- Changes in mental ability and concentration,
- Behavioural changes,
- Weakness on one side of the body,
- Vision problems,
- New neurological symptoms that are unusual for you.

Management of PML, natalizumab treatment must be stopped immediately

Serious Infections

Other serious infections may occur with natalizumab. Speak to your doctor as soon as possible if you think you have developed a severe, persistent infection, for example a persistent fever.

Report side effects to the Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Please contact your doctor if you experience any side effects.

Also report any side effects not listed in the patient information leaflet.

You can report side effects at the Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. By reporting side effects you can help us get more information on the safety of this medicine.

More information

This information can also be found at www.Biogen-aRMM.nl.

Read the leaflet for more information about your medicine.

If you have any questions about your medicine, ask your doctor or pharmacist.

This material has been approved by the Dutch Medicines Evaluation Board (www.cbg-meb.nl).

Version 19.1, February 2023

TYSABRI Natalizumab Patient alert card

Patient's Name : _____

Doctor's Name : _____

Doctor's Phone : _____

Date Natalizumab Started : _____

Information for the patient.

Take care when using natalizumab. Natalizumab is the active substance in the medicine. Your medicine may also have another (brand) name. So look carefully to see which medicine this concerns. This alert card contains important safety information that you need to be aware of before, during and after stopping treatment with natalizumab.

- Show this card to any doctor involved with your treatment, not only to your neurologist.
- Please read the natalizumab 'Package Leaflet' carefully before you start using this medicine.

TYSABRI Natalizumab Waarschuwingskaart voor patiënten

Naam van de patiënt : _____

Naam van de arts : _____

Telefoonnummer van de arts : _____

Datum start Natalizumab : _____

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een ander (merk)naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat. Deze waarschuwingskaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u vóór, tijdens en na het stoppen van uw behandeling met natalizumab van op de hoogte moet zijn.

- Toon deze kaart aan elke arts die bij uw behandeling betrokken is, niet alleen aan de neuroloog.
- Lees de natalizumab-bijsluiter zorgvuldig voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

- Houd deze kaart bij u tijdens de behandeling met natalizumab en tot 6 maanden na de laatste dosis natalizumab, omdat er zelfs nadat u met de behandeling met natalizumab bent gestopt bijwerkingen kunnen optreden.
- Toon deze kaart aan uw partner of verzorger. Het is mogelijk dat zij symptomen van PML opmerken die u zelf niet bemerkt hebt, zoals verandering van stemming of gedrag, vermindering van het geheugen, spraak- en communicatieproblemen. U moet zich bewust blijven van symptomen die tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab kunnen optreden.

Voorafgaand aan behandeling met Natalizumab

- U mag niet met natalizumab worden behandeld als u een ernstig probleem heeft met uw immuunsysteem.
- U mag tijdens het gebruik van natalizumab niet langdurig een ander geneesmiddel voor uw multiple sclerose gebruiken, dat werkt op het immuunsysteem.

Tijdens behandeling met Natalizumab

Progressieve Multifocale Leukoencephalopathie (PML)

PML, een zeldzame herseninfectie, is opgetreden bij patiënten die met natalizumab werden behandeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Het risico op PML lijkt toe te nemen met de behandelduur, met name na 2 jaar.

De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn aan die van een MS-schub. Indien u gelooft dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe symptomen opmerkt terwijl u met natalizumab wordt behandeld of tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw arts over praat. In het algemeen ontwikkelen de symptomen van PML zich langzamer (meestal over een aantal dagen tot weken) dan de symptomen behorende bij een MS-schub. De symptomen kunnen vergelijkbaar zijn met uw MS.

Aanwijzingen kunnen zijn:

- veranderingen in concentratie en mentale vermogens,
 - veranderingen in gedrag,
 - krachteloosheid aan één kant van het lichaam,
 - problemen met het gezichtsvermogen,
 - nieuwe neurologische symptomen die u nog niet eerder heeft bemerkt of gehad.
- Om PML onder controle te krijgen moet de behandeling met natalizumab direct worden gestopt.

Ernstige infecties

Andere ernstige infecties kunnen optreden bij de behandeling met natalizumab. Wanneer u denkt dat u een ernstige, aanhoudende infectie heeft zoals bijvoorbeeld aanhoudende koorts, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw dokter over spreekt.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen.

Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.Biogen-aRMM.nl.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Risico minimalisatie materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de risico's van natalizumab SC bij toediening buiten een klinische omgeving

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van natalizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Natalizumab is geïndiceerd als eenvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). Zie voor de goedgekeurde indicaties van natalizumab de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Samenvatting

Het gebruik van natalizumab verhoogt het risico op atypische/opportunistische infecties, met name progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). In deze brochure wordt nader ingegaan op de volgende aspecten:

- Achtergrondinformatie over het verhoogde risico op atypische/opportunistische infecties, met name PML, die kunnen optreden bij natalizumab-therapie, inclusief een gedetailleerde bespreking van gegevens (inclusief epidemiologie, etiologie en pathologie) met betrekking tot de ontwikkeling van PML bij met natalizumab behandelde patiënten.
- Informatie met betrekking tot de identificatie van risicofactoren voor natalizumab-geassocieerde PML, inclusief details van het PML-risicoschatting-algoritme dat het PML-risico samenvat per risicofactor (anti-John Cunningham virus [JCV] antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling [per behandeljaar]) en stratificatie van dit risico naar indexwaarde waar van toepassing.
- Informatie over het toedienen van natalizumab subcutaan buiten een klinische omgeving (bijv. thuis), met bijbehorende checklist en beslisboom en informatiesupplement.
- Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

Informatiesupplement voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dit supplement is bedoeld voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving.

Het bevat relevante achtergrondinformatie over progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), voor een beter begrip en grotere bruikbaarheid van de bijgesloten 'Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving' die voor iedere patiënt moet worden ingevuld, vóór elke toediening van natalizumab SC buiten een klinische omgeving.

Risicofactoren voor PML

Alle beschikbare gegevens om het PML-risico te karakteriseren komen van toediening via de IV-weg. Gezien de vergelijkbare profielen wat betreft farmacodynamiek (PD-profielen), wordt uitgegaan van hetzelfde PML-risico en dezelfde relevante risicofactoren voor verschillende toedieningswegen. De volgende risicofactoren zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van PML tijdens behandeling met natalizumab:

- **De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen in bloed of serum.** Infectie met JCV leidt tot de productie van anti-JCV-antilichamen die in bloed of serum detecteerbaar zijn. Patiënten die anti-JCV-antilichaam-positief zijn, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML vergeleken met patiënten die anti-JCV-antilichaam-negatief zijn. PML treedt echter alleen op bij een minderheid van de patiënten die anti-JCV-positief zijn, omdat JCV-infectie slechts één van een aantal stappen is, die zijn vereist voor de ontwikkeling van PML. De anti-JCV antilichaam-assay (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) is van het grootste belang bij het stratificeren van PML-risico wanneer een positief testresultaat wordt gebruikt in combinatie met de andere geïdentificeerde risicofactoren die hieronder worden beschreven.
- **Duur van de behandeling.** Het risico op PML neemt toe met de duur van de behandeling met natalizumab, vooral na 2 jaar.
- **Eerdere behandeling met immunosuppressieve (IS) therapie.** Patiënten die eerder zijn behandeld met een IS vóór aanvang van de behandeling met natalizumab lopen ook een groter risico om PML te ontwikkelen.

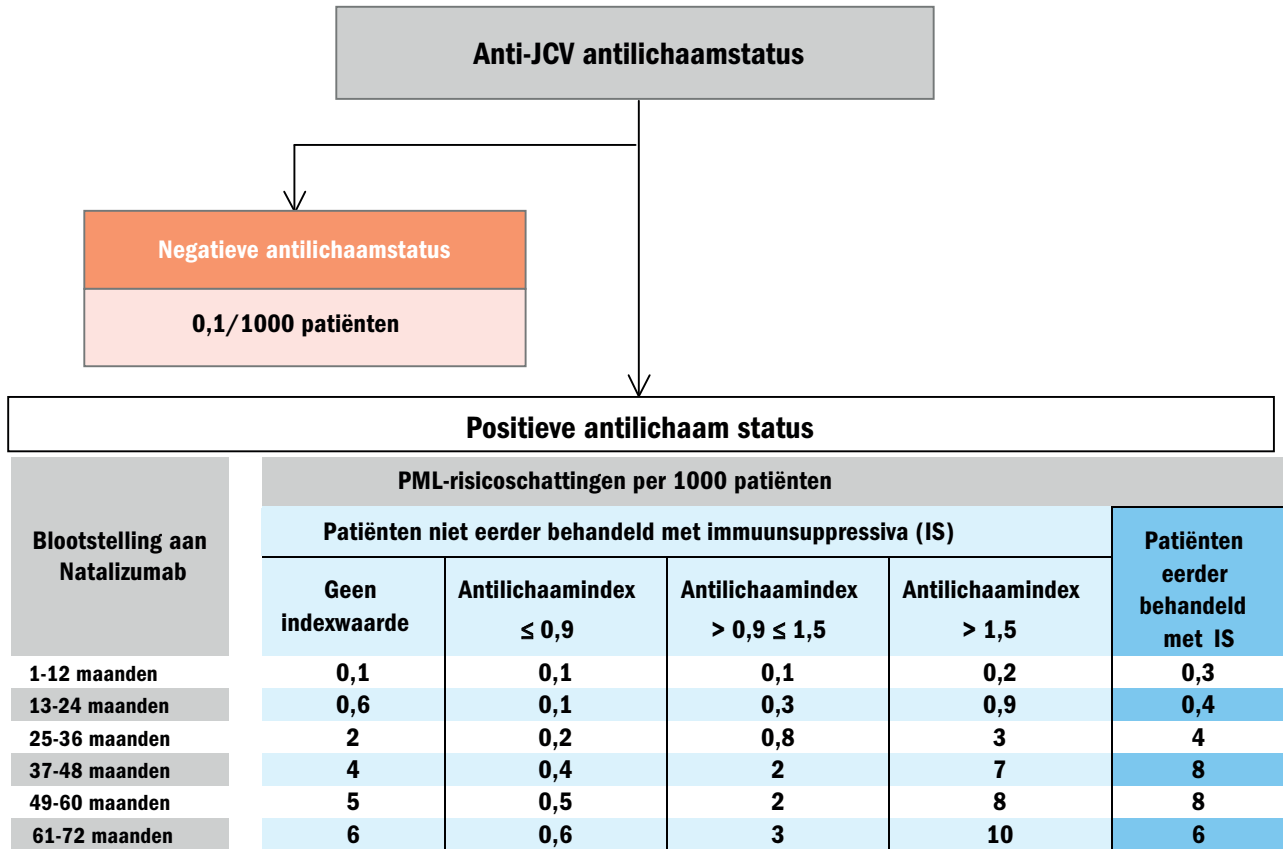
Patiënten die alle 3 risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. anti-JCV-antilichaam-positief zijn, en natalizumab-behandeling gedurende meer dan twee jaar hebben gekregen, en eerder behandeld zijn met IS) hebben een hoger risico op PML. Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder IS hebben gebruikt, is de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML (d.w.z. het risico is groter bij patiënten die een hoge antilichaamindex hebben vergeleken met die met een lage index). Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld [Ho, 2017].

Onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor PML is verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

Het algoritme voor PML-riscoschattingen (Figuur 1) vat het PML-risico samen in relatie tot anti-JCV-antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling met natalizumab (per behandeljaar) en stratificeert dit risico naar indexwaarde, waar van toepassing.

- *Voor anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten:* PML-riscoschattingen zijn gebaseerd op gegevens van ongeveer 125.000 aan natalizumab blootgestelde patiënten bij wie de geschatte incidentie van PML voor anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten 0,1/1000 is. Anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten kunnen toch nog risico lopen op PML door bijvoorbeeld een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaamstatus of een vals-negatief testresultaat.
- *Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten:* risicoschattingen werden verkregen middels de Life-Table-methode op basis van het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken. De risicoschattingen van de Life-Table-methode zijn vooruitkijkend in jaarlijkse intervallen: bijvoorbeeld, de risicoschatting corresponderend met de periode van blootstelling aan natalizumab van 25 tot 36 maanden is het PML-risico geschat voor het volgende jaar bij patiënten die 24 maanden met natalizumab zijn behandeld. Bij de individuele behandelduur voor elke patiënt wordt rekening gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van de behandeling). Een hogere anti-JCV-antilichaamindex wordt geassocieerd met een verhoogd risico op PML.
- *Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die wel eerder IS hebben gebruikt:* deze patiënten hebben een verhoogd risico op PML, omdat eerder gebruik van IS een onafhankelijke risicofactor voor PML is. PML-riscoschattingen voor deze patiëntenpopulatie zijn gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens voor natalizumab, waarbij voorafgaand gebruik van IS de volgende 5 IS-behandelingen omvatte: mitoxantron, methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil. Het exacte mechanisme waardoor eerder gebruik van deze 5 IS-behandelingen tot een verhoogd risico op PML leiden tijdens behandeling met natalizumab is niet bekend. Bij patiënten met eerdere behandeling met IS tonen recente gegevens geen associatie tussen een hogere index en risico op PML. De onderliggende biologische verklaring voor dit effect is onbekend. Verdere stratificatie van het PML-risico naar anti-JCV-antilichaamindex-interval voor patiënten die niet eerder een IS hadden gebruikt werd verkregen door het totale jaarlijkse risico met de antilichaamindexdistributie te combineren.

Figuur 1: Algoritme voor PML-risicoschattingen



IS = immunosuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
 Blootstelling tot 72 maanden wordt getoond, omdat gegevens na 6 jaar behandeling schaars zijn.

Aanbevolen monitoring van patiënten

De medisch specialist draagt de verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat steeds passende monitoring op PML blijft plaatsvinden (met inbegrip van monitoring op risicofactoren en screening door middel van beeldvorming met magnetische resonantie [MRI]), zowel in de klinische omgeving als daarbuiten.

De diagnose van PML

De door de American Academy of Neurology gepubliceerde consensusverklaring over diagnostische criteria voor PML vereist klinische, radiografische en virologische bevindingen of typische histopathologische bevindingen en de aanwezigheid van JCV [Berger, 2013]. Deze criteria maken een hersenbiopsie overbodig maar vereisen compatibele klinische en MRI-bevindingen plus de detectie van JVC-DNA in de cerebrospinale vloeistof (CSF) via de polymerase chain reaction (PCR) voor een definitieve PML-diagnose; gebaseerd op een alternatief indelingssysteem worden artsen er echter op gewezen dat bij met natalizumab behandelde MS-patiënten de diagnose PML bevestigd kan worden beschouwd in afwezigheid van klinische symptomen [Dong-Si, 2014].

Belangrijke overwegingen

Bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld dient regelmatig een klinisch follow-up-onderzoek plaats te vinden zodat een vroege detectie van veranderingen in de neurologische toestand mogelijk is. **Wanneer nieuwe neurologische symptomen zich ontwikkelen in patiënten die met natalizumab worden behandeld, dient PML altijd als diagnose te worden overwogen.**

Patiënten en hun partners en verzorgers dienen op de hoogte te worden gesteld van symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor vroege PML en voorgelicht te worden over de noodzaak om alert te zijn op deze symptomen wanneer de patiënt behandeld wordt met natalizumab, en gedurende ongeveer 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab (PML is ook gerapporteerd in de 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab in patiënten die geen PML-symptomen hadden op het moment van stoppen met de behandeling).

Zoals aangegeven in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab toedienen buiten een klinische omgeving (bijvoorbeeld thuis) bij een vermoeden van PML verwijzen naar de medisch specialist; het is de verantwoordelijkheid van de specialist om te bepalen welke vervolgstappen er moeten worden gezet wat betreft de geschiktheid en timing van toediening van natalizumab.

In alle gevallen waarin verder onderzoek naar een verandering in de neurologische toestand of verandering in de hersen-MRI is geïndiceerd, dient het gebruik van natalizumab te worden opgeschort en mag het niet opnieuw worden gestart totdat niet-MS-pathologie overtuigend is uitgesloten. Op basis van de PD van het geneesmiddel wordt van een tijdelijke opschorting van behandeling met natalizumab gedurende dagen of weken, niet verwacht dat het de therapeutische werkzaamheid in gevaar brengt. De dosering van natalizumab mag alleen opnieuw worden gestart als de diagnose PML overtuigend is uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch, MRI en laboratoriumonderzoek als de verdenking op PML blijft bestaan).

Het besluit om gebruik van natalizumab op te schorten, kan gebaseerd zijn op de aanvankelijke klinische presentatie, MRI-resultaten, de ontwikkeling van symptomen of aanwijzingen en/of de reactie op behandeling met corticosteroiden.

Als PML wordt bevestigd moet de toediening van natalizumab definitief worden gestaakt.

Klinische differentiatie

Nieuwe of opnieuw optredende neurologische symptomen dienen zorgvuldig beoordeeld te worden om de onderliggende pathologie vast te stellen. Bij een patiënt bij wie de MS-activiteit met natalizumab stabiel is, kunnen zulke veranderingen een klinisch vermoeden van PML (of een andere opportunistische infectie) ondersteunen. Het is belangrijk om op te merken dat de aanwezigheid van nieuwe neurologische symptomen niet nodig is om een diagnose van PML vast te stellen (in aanwezigheid van ander bevestigend tekenen of symptomen) en er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld. Bij asymptomatische patiënten met zowel hoog als laag risico moet een nieuwe vermoede laesie op MRI zorgvuldig worden geëvalueerd, vooral wanneer een verkort protocol is uitgevoerd. In tabel 1 worden de klinische kenmerken getoond die mogelijk bijdragen aan differentiatie tussen MS-laesies en PML. Hierbij moet worden opgemerkt dat de tabel niet allesomvattend is, en dat er overlap tussen de symptomen van deze aandoeningen kan bestaan. **Artsen en andere zorgverleners dienen zich ervan bewust te zijn dat de klinische kenmerken van PML, of andere opportunistische infecties, moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van MS, met name vroeg in de ontwikkeling van PML.** Het is belangrijk de voorgeschiedenis en het patroon van eerdere en huidige symptomen en aanwijzingen in acht te nemen omdat dit de behandeling van patiënten faciliteert.

Tabel 1: Klinische kenmerken van MS en PML

	KENMERKEN INDICATIEF VOOR	
	MS	PML
Aanvang	Acuut	Subacuut
Ontwikkeling	<ul style="list-style-type: none"> • Gedurende uren tot dagen • Stabiliseert zich gewoonlijk • Verdwijnt spontaan, zelfs zonder behandeling 	<ul style="list-style-type: none"> • Gedurende weken • Progressief
Klinische presentatie	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Paresthesie • Paraparese • Neuritis optica • Myelopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Afasie • Gedrags- of cognitieve veranderingen en neuropsychologische veranderingen • Retrochiasmale visuele gebreken • Duidelijke zwaktes • Hemiparese • Sensorische stoornissen • Vertigo • Convulsies • Ataxie (bij GCN)

GCN = granulaire celneuronopathie; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie);

MS = multipole sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

NB: PML kan aanwezig zijn met andere klinische kenmerken dan vermeld in deze tabel. PML kan met MRI gedetecteerd worden voordat klinische kenmerken ontstaan. Er kan enige overlapping zijn tussen klinische kenmerken van MS en PML.

Referentie: [Kappos 2011]

Als PML wordt overwogen in de differentiaaldiagnose, dient zo spoedig mogelijk nader onderzoek te worden verricht, inclusief een MRI-beoordeling en een lumbaalpunctie en een onderzoek van de CSF. De toediening van natalizumab moet worden gestaakt tot PML (of een andere opportunistische infectie) kan worden uitgesloten.

De symptomen van JCV GCN zijn vergelijkbaar met de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom). Bij JCV GCN wordt ernstige, progressieve cerebellaire atrofie over enkele maanden aangetoond door middel van seriële MRI van de hersenen en wordt JCV-DNA gedetecteerd in de CSF. De behandeling met natalizumab moet worden onderbroken bij vermoeden van JCV GCN en/of PML, en de behandeling moet permanent worden gestaakt indien een diagnose van JCV GCN en/of PML wordt bevestigd.

Aanvullend informatiemateriaal over PML is beschikbaar in het 'Risico minimalisatie materiaal voor artsen, physician assistants/verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab worden behandeld' (het 'Risico minimalisatie materiaal'), door toedienend zorgverleners naar eigen goeddunken te raadplegen.

Informatiemateriaal

Waarschuwingskaart voor patiënten

De Waarschuwingskaart voor patiënten dient aan de patiënt te worden uitgereikt, zodat ze deze kunnen invullen en bij zich kunnen dragen.

Partners en verzorgers dienen ook bewust gemaakt te worden van de informatie zoals verstrekt in de waarschuwingskaart. De waarschuwingskaart bevat een aanbeveling voor patiënten om de kaart gedurende een periode van 6 maanden na de laatste toediening van de behandeling met natalizumab te bewaren, aangezien tekenen en symptomen die op opportunistische infecties kunnen wijzen, inclusief PML (zoals veranderingen in stemming, gedrag, geheugen, spierzwakte of spraak en communicatiestoornissen) kunnen optreden tot 6 maanden na het stoppen. Patiënten, hun partners en verzorgers dienen verdachte veranderingen in neurologische status tijdens deze periode te melden.

De kaart bevat een ruimte voor contactinformatie, zodat patiënten het kunnen melden als ze zich hierover zorgen maken. Hun arts moet bij het uitreiken van de kaart dit deel invullen.

Waarschuwingskaarten voor patiënten (zie bijlage 3 van het 'Risico minimalisatie materiaal') zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Bij het lokale kantoor kunnen extra kaarten worden besteld; in het pakket vindt u de contactgegevens. Zoals aangegeven in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving ('Het melden van bijwerkingen') moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, ervoor zorgen dat de patiënt zijn/haar Patiëntenwaarschuwingskaart heeft.

Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving

De Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving en de bijbehorende Beslisboom (zie bijlage 1) worden gegeven voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving (bijv. thuis). Dit educatieve hulpmiddel is ontwikkeld als hulp voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om patiënten met tekenen en symptomen van PML te identificeren vóór elke toediening, en als richtlijn voor verwijzing naar en contact met de gespecialiseerde arts als PML wordt vermoed.

Toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving vormt geen vervanging van de noodzaak tot regelmatig contact met, en klinische monitoring door, de medisch specialist van de patiënt. Het is de verantwoordelijkheid van de medisch specialist om met regelmatige tussenpozen te bepalen of de patiënt geschikt is voor toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving, en om ervoor te zorgen dat steeds passende monitoring op PML blijft plaatsvinden (met inbegrip van monitoring op risicofactoren en screening door middel van beeldvorming met magnetische resonantie [MRI]), zowel in de klinische omgeving als daarbuiten, in overeenstemming met de aanbevelingen in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van natalizumab.

Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, toegang heeft tot de actuele medicatielijst van de patiënt om een Controle van medicatie in te vullen in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving, bij elke afspraak buiten een klinische omgeving, voordat natalizumab SC wordt toegediend.

U kunt extra materiaal opvragen bij de medische afdeling van Biogen, te bereiken via telefoonnummer+31-20-54 22 000, of via medinfo.netherlands@biogen.com.

Het materiaal is online beschikbaar op www.biogen-arm.nl.

Aanvullende informatie betreffende natalizumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na de toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Natalizumab is een biological. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

REFERENTIES:

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

BIJLAGEN

Bijlage 1. Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving en de bijbehorende Beslisboom

BIJLAGE 1: CHECKLIST VOOR TOEDIENING BUITEN EEN KLINISCHE OMGEVING

Educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Voor gebruik vóór subcutane (SC) toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving

Als vereiste voor SC toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving (bijv. thuis) **moet** de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving worden ingevuld en **moet** de bijbehorende Beslisboom worden geraadpleegd door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voor elke patiënt, vóór elke toediening.

Een belangrijk vastgesteld risico dat verband houdt met een natalizumab behandeling, is progressieve multifocale leuko encefalopathie (PML), een soms voorkomende herseninfectie die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Het is belangrijk dat de patiënt wordt beoordeeld op tekenen en symptomen van PML vóór toediening van natalizumab. **De Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving is ontwikkeld als hulp voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor het identificeren van patiënten met tekenen en symptomen van PML, en als richtlijn voor verwijzing naar de gespecialiseerde arts als PML wordt vermoed. Een informatiesupplement voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg is samen met deze Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving beschikbaar en als bijlage 5 bijgevoegd bij het 'Risico minimalisatie materiaal voor artsen, physician assistants/verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab worden behandeld' (het 'Risico minimalisatie materiaal'). Dit supplement bevat relevante achtergrondinformatie over PML, voor een beter begrip en grotere bruikbaarheid van de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.**

De Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving van natalizumab SC is niet bedoeld als vervanging voor lokale, algemene gezondheidscontroles of screeningsprotocol(len). Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, toegang heeft tot de actuele medicatielijst van de patiënt om een Controle van medicatie te kunnen invullen in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving.

De Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving moet samen met de SmPC en bijsluiters van natalizumab worden gelezen en is niet bedoeld als vervanging voor deze documenten. Raadpleeg de SmPC en de bijsluiters van natalizumab SC voor meer informatie over het goedgekeurde gebruik van natalizumab; deze zijn beschikbaar op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

HET MELDEN VAN BIJWERKINGEN:

- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet alle bijwerkingen melden aan de gespecialiseerde arts voor evaluatie, en alle vermoedelijke bijwerkingen, inclusief alle mogelijke bijwerkingen die niet worden vermeld in de EU SmPC of bijsluiters van natalizumab SC, via het nationale meldsysteem via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden...
- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet ervoor zorgen dat de patiënt zijn/haar Patiëntenwaarschuwingskaart heeft en moet de patiënt en/of de zorgverlener over het volgende informeren:
 - Als de patiënt last krijgt van bijwerkingen, moet contact worden opgenomen met de neuroloog (*telefoonnummer hieronder invullen*).
 - Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in de bijsluiters staan.
 - Bijwerkingen kunnen ook rechtstreeks worden gemeld via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Naam van de patiënt:

Naam van de gespecialiseerde arts:

Contactgegevens/telefoonnummer van de gespecialiseerde arts:

Naam van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (die natalizumab SC toedient buiten een klinische omgeving):

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alle beslissingen over de behandeling nemen op basis van de context van de situatie en hun klinisch oordeel. Door hieronder te tekenen, bevestigt de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg dat de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving is ingevuld en dat de bijbehorende Beslisboom is gevolgd. Dit educatieve hulpmiddel is niet bedoeld als vervanging voor een consultatie bij de gespecialiseerde arts. Neem voor aanvullende vragen of zorgen, of om mogelijke bijwerkingen te bespreken, contact op met de gespecialiseerde arts.

Datum (DD-MM-JJJJ):

Handtekening van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die deze Checklist invult:

Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving

Naam van de patiënt:

Datum (DD/MM/JJJJ):

Vóór gebruik van deze Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg van de gespecialiseerde arts een bevestiging hebben dat werd aanbevolen dat de patiënt de huidige toediening van natalizumab SC buiten de klinische omgeving mag krijgen:

STAP 1 – Update van medische status van de patiënt:

De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet een algemene gezondheidscontrole uitvoeren (zoals: vitale functies; algemene beoordeling van de gezondheid) in overeenstemming met de lokale klinische praktijk.

B) Bevestiging van vorige evaluaties en onderzoeken (indien beschikbaar/bekend):

- Datum van meest recente MRI (DD-MM-JJJJ):
- Meest recente status van JCV-antilichamen (positief, negatief of nog in afwachting):
 - Datum van de test (DD-MM-JJJJ):
 - Indexwaarde van JCV-antilichamen:

C) Vul de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving in en raadpleeg de bijbehorende Beslisboom (zie volgende pagina).

Controle van medicatie (moet samen met de patiënt worden ingevuld bij het stellen van vraag 3 in STAP 1C):

- De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de medicatielijst van de patiënt controleren en hieronder alle medicatie noteren die wordt gebruikt voor de behandeling van MS of die het afweersysteem kan verzwakken (zoals immunosuppressiva of immunomodulatoren). Extra pagina's kunnen zo nodig worden toegevoegd.
- **OPMERKING:** De gespecialiseerde arts moet worden geraadpleegd over het mogelijke gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen met natalizumab. Als er vragen zijn over een vroegere of gelijktijdige therapie, zoals over het feit of ze al dan niet het afweersysteem verzwakken, mag natalizumab op dit moment niet worden toegediend en moet dit met de gespecialiseerde arts worden overlegd.

Naam van de medicatie	Startdatum	Datum van stopzetting (indien van toepassing)	Lopende behandeling? (Ja / Nee)	Aanvullende opmerkingen (indien van toepassing)

STAP 2 – Informatie over natalizumab SC noteren:

Natalizumab SC toegediend

- Datum van toediening (DD-MM-JJJJ):
- LOT-nummer: _____ Uiterste houdbaarheidsdatum (DD-MM-JJJJ): _____

Natalizumab SC NIET toegediend: Neem contact op met de gespecialiseerde arts. Raadpleeg de Beslisboom.

- Is er contact opgenomen met de gespecialiseerde arts? (Eén antwoord aangeven): JA / NEE
- Reden(en) waarom natalizumab SC NIET is toegediend:

STAP 3 – OPTIONEEL: Registratie van gegevens (indien beschikbaar/bekend):



- Meest recente persoonlijke afspraak bij de gespecialiseerde arts (DD-MM-JJJJ):
- Datum van volgende afspraak bij de gespecialiseerde arts (DD-MM-JJJJ):
- Datum van volgende afspraak buiten een klinische omgeving (DD-MM-JJJJ):

STAP 1C: Vul de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving in en raadpleeg de bijbehorende Beslisboom

Stel de patiënt en/of verzorger de volgende vragen en raadpleeg op basis van de antwoorden het advies in de Beslisboom:

Naam van de patiënt:

Datum (DD/MM/JJJJ):

CHECKLIST VOOR TOEDIENING BUITEN EEN KLINISCHE OMGEVING		Beslisboom	
#	VRAAG	BIJ ANTWOORD 'JA'	BIJ ANTWOORD 'NEE'
1	<p>Hebt u sinds uw laatste dosis natalizumab nieuwe of verergerende medische problemen gehad die enkele dagen bleven duren, zoals een nieuwe of plotselinge verandering in uw:</p> <ul style="list-style-type: none"> denkvermogen, concentratie, persoonlijkheid of gedrag (zoals verwardheid, delier of verlies van bewustzijn) spraakvermogen gezichtsvermogen evenwicht/coördinatie kracht gevoel of gewaarwording <p>of hebt u andere belangrijke of aanhoudende symptomen gekregen, zoals:</p> <ul style="list-style-type: none"> epileptische aanvallen hoofdpijn misselijkheid/overgeven of andere? (A.u.b. specificeren: 	<p>Natalizumab SC <u>NIET</u> toedienen.</p> <p>Neem contact op met de gespecialiseerde arts. Noteer de gegevens bij STAP 2.</p>	<p>Ga verder naar vraag 2</p>
2	<p>Hebt u sinds uw laatste dosis natalizumab de diagnose gekregen van een nieuwe medische aandoening die uw afweersysteem kan verzwakken (bijvoorbeeld een nieuwe infectie of kanker) of hebt u een operatieve ingreep ondergaan die erop kan duiden dat uw lichaam infecties niet goed kan bestrijden?</p>	<p>Natalizumab SC <u>NIET</u> toedienen.</p> <p>Neem contact op met de gespecialiseerde arts. Noteer de gegevens bij STAP 2.</p>	<p>Ga verder naar vraag 3</p>
3	<p>Hebt u sinds uw laatste dosis natalizumab geneesmiddelen ingenomen om kanker of multipele sclerose (MS) te behandelen of enige andere geneesmiddelen die uw afweersysteem verzwakken? (De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet voor elke patiënt, vóór elke toediening een Controle van medicatie invullen.) Zie de vorige pagina.)</p>	<p>Natalizumab SC <u>NIET</u> toedienen.</p> <p>Neem contact op met de gespecialiseerde arts. Noteer de gegevens bij STAP 2.</p>	<p>Ga verder naar STAP 2</p>
<p style="text-align: center;">UITKOMST BESLISBOOM</p> <p style="text-align: center;"><i>Het advies is op basis van de antwoorden van de patiënt/verzorger.</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Dit educatieve hulpmiddel is <u>niet</u> bedoeld als vervanging voor een consultatie bij de gespecialiseerde arts.</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alle beslissingen over de behandeling nemen op basis van de context van de situatie en hun klinisch oordeel.</i></p>		<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Natalizumab SC niet onmiddellijk toegediend.</p> <p style="text-align: center;">De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet over de antwoorden overleggen met de gespecialiseerde arts.</p> <p style="text-align: center;">Het is de verantwoordelijkheid van de specialist om te bepalen welke vervolgstappen er moeten worden gezet wat betreft de geschiktheid en timing van toediening van Natalizumab.</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg mag Natalizumab SC toedienen.</p>

Formulier voor begin van de behandeling met natalizumab

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Lees dit formulier goed door voordat u de behandeling met natalizumab begint. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt u het risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie), IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Disease) en andere belangrijke bijwerkingen van natalizumab.

Voordat u de behandeling met natalizumab begint:

- **Lees de Bijsluiter die in elk doosje natalizumab zit;**
- **Lees de Waarschuwingskaart die u van uw arts krijgt;**
- **Bespreek met uw arts de voordelen en risico's van deze behandeling.**

In de Bijsluiter en Waarschuwingskaart staat belangrijke veiligheidsinformatie over PML. PML is een zeldzame herseninfectie die is voorgekomen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Het veel voorkomende JC-virus besmet veel mensen, maar veroorzaakt normaal gesproken geen merkbare ziekte. PML wordt in verband gebracht met een ongecontroleerde toename van het JC-virus in de hersenen. De reden van deze toename bij sommige patiënten die natalizumab gebruiken is echter niet bekend.

Het risico op PML bij gebruik van natalizumab is groter:

- als u antistoffen in uw bloed heeft tegen het JC-virus;
 - hoe langer u met natalizumab wordt behandeld, vooral als u meer dan twee jaar wordt behandeld;
 - als u een immunosuppressivum heeft gebruikt op enig moment voordat u met natalizumab behandeling begint.
- Een immunosuppressivum is een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt.

Uw arts moet het risico van het krijgen van PML met u bespreken voordat u de behandeling met natalizumab begint.

Uw arts kan uw bloed testen op antistoffen tegen het JC-virus voordat u de behandeling met natalizumab begint. Uw arts kan de test herhalen terwijl u met natalizumab wordt behandeld om te controleren of er iets is veranderd. Het risico op PML is groter als u alle hierboven genoemde risicofactoren heeft. Als u niet eerder een immunosuppressief medicijn heeft gebruikt voordat u met natalizumab bent begonnen maar u heeft wel een grotere hoeveelheid antistoffen tegen het JC-virus én gebruikt meer dan 2 jaar natalizumab, dan is het risico op PML ook groter. Uw arts zal u nauwlettender controleren als u een hoger risico op PML heeft.

U moet met uw arts bespreken of natalizumab de meest geschikte behandeling voor u is, voordat u met natalizumab begint en wanneer u natalizumab al meer dan twee jaar gebruikt.

Bij patiënten met PML kan er na de behandeling van PML een reactie optreden die IRIS wordt genoemd, als natalizumab uit het lichaam wordt verwijderd. IRIS kan leiden tot een verslechtering van uw klachten, inclusief een verslechtering van de hersenfunctie.

Lees elke keer dat u natalizumab gebruikt de Bijsluiter. Er kan nieuwe informatie in staan die van belang is voor uw behandeling.

Houd de Waarschuwingskaart altijd bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, vooral eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de Waarschuwingskaart ook lezen.

Als u geen Bijsluiter of Waarschuwingskaart heeft, kunt u uw arts vragen of u die kunt krijgen vóór u met natalizumab begint.

Hierbij verklaar ik dat ik bovenstaande tekst zorgvuldig heb gelezen en begrepen.

Naam van de patiënt* : _____

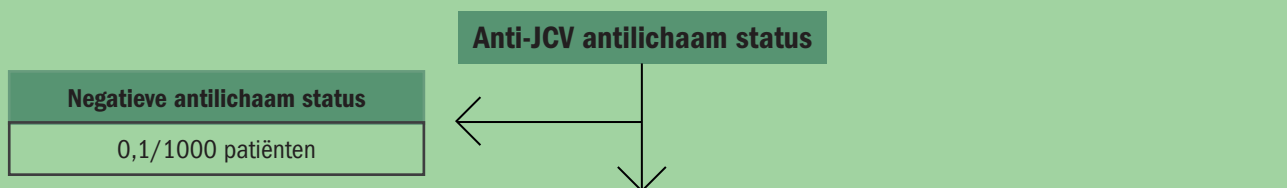
Handtekening* : _____ Datum* : _____

Naam van de arts^s : _____

Handtekening^s : _____ Datum^s : _____

* In te vullen door de patiënt \$ In te vullen door de arts

PML-riscoschatting:



Positieve antilichaam status					
PML-riscoschattingen per 1000 patiënten					
Blootstelling aan Natalizumab	Patiënten niet eerder behandeld met immuunsuppressiva (IS)				Patiënten eerder behandeld met IS
	Geen indexwaarde	Antilichaamindex $\leq 0,9$	Antilichaamindex $> 0,9 \leq 1,5$	Antilichaamindex $> 1,5$	
1-12 maanden	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 maanden	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 maanden	2	0,2	0,8	3	4
37-48 maanden	4	0,4	2	7	8
49-60 maanden	5	0,5	2	8	8
61-72 maanden	6	0,6	3	10	6

Patiënten die geen anti-JCV antistoffen hebben

Op basis van wereldwijde gegevens is uw kans op het krijgen van PML als u geen antistoffen tegen JCV heeft 0,1/1000 (ofwel 1 op de 10.000 patiënten).

Patiënten die wel anti-JCV antistoffen hebben

Als u wel antistoffen tegen JCV heeft, varieert uw kans op het krijgen van PML afhankelijk van de duur van de behandeling met natalizumab, de hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed en of u eerder bent behandeld met een immunosuppressivum. Uw arts zal het risico met u bespreken voordat u met de behandeling begint.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.Biogen-aRMM.nl.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Formulier voor voortzetting van de behandeling met natalizumab

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Lees dit formulier goed door voordat u doorgaat met de behandeling met natalizumab langer dan 2 jaar. Hoewel u natalizumab al 2 jaar krijgt, is het belangrijk te weten dat het risico op PML na deze periode toeneemt. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt u het risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie), IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Disease) en andere belangrijke bijwerkingen van natalizumab.

Voordat u de behandeling met natalizumab voortzet:

- **Lees de Bijsluiter die in elk doosje natalizumab zit;**
- **Lees de Waarschuingskaart die u van uw arts krijgt;**
- **Bespreek met uw arts de voordelen en risico's van deze behandeling.**

In de Bijsluiter en de Waarschuingskaart staat belangrijke veiligheidsinformatie over PML. PML is een zeldzame herseninfectie die voor kan komen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

PML wordt in verband gebracht met een ongecontroleerde toename van het JC-virus in de hersenen. De reden van deze toename bij sommige patiënten die natalizumab gebruiken is echter niet bekend. Het veel voorkomende JC-virus besmet veel mensen, maar veroorzaakt normaal gesproken geen merkbare ziekte.

Het risico op PML bij gebruik van natalizumab is groter:

- als u antilichamen in uw bloed hebt tegen het JC-virus;
- **hoe langer u met natalizumab wordt behandeld, vooral als u meer dan twee jaar wordt behandeld;**
- als u een immunosuppressivum heeft gebruikt op enig moment voordat u met natalizumab behandeling begon.
Een immunosuppressivum is een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt..

Uw arts moet het risico op het krijgen van PML met u bespreken voordat u verder gaat met de behandeling met natalizumab.

Uw arts kan uw bloed testen op antistoffen tegen het JC-virus voordat u doorgaat met de behandeling met natalizumab. Uw arts kan de test herhalen terwijl u met natalizumab wordt behandeld om te controleren of er iets is veranderd. Het risico op PML is groter als u alle hierboven genoemde risicofactoren heeft. Als u niet eerder een immunosuppressief geneesmiddel heeft gebruikt voordat u met natalizumab bent begonnen maar u heeft wel een grotere hoeveelheid antistoffen tegen het JC-virus heeft én gebruikt al meer dan 2 jaar natalizumab, dan is het risico op PML ook groter. Uw arts zal u nauwlettender controleren als u een hoger risico op PML heeft.

U moet met uw arts bespreken of natalizumab de meest geschikte behandeling voor u is, voordat u natalizumab langer dan twee jaar voortzet.

Bij patiënten met PML kan er na de behandeling van PML een reactie optreden die IRIS wordt genoemd, als natalizumab uit het lichaam wordt verwijderd. IRIS kan leiden tot een verslechtering van uw klachten, inclusief een verslechtering van de hersenfunctie.

Lees elke keer dat u natalizumab gebruikt de Bijsluiter. Er kan nieuwe informatie in staan die van belang is voor uw behandeling.

Hou de Waarschuingskaart altijd bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, vooral eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de waarschuingskaart ook lezen.

Als u geen Bijsluiter of Waarschuingskaart heeft, kunt u uw arts vragen of u die kunt krijgen vóór u de behandeling met natalizumab begint.

Hierbij verklaar ik dat ik bovenstaande tekst zorgvuldig heb gelezen en begrepen.

Naam van de patiënt* : _____

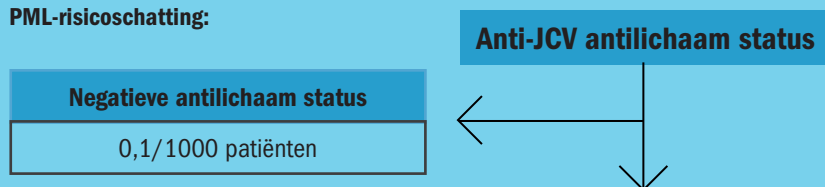
Handtekening* : _____ Datum* : _____

Naam van de arts^s : _____

Handtekening^s : _____ Datum^s : _____

* In te vullen door de patiënt \$ In te vullen door de arts

PML-riscoschatting:



Positieve antilichaam status					
PML-riscoschattingen per 1000 patiënten					
Blootstelling aan Natalizumab	Patiënten niet eerder behandeld met immuunsuppressiva (IS)				Patiënten eerder behandeld met IS
	Geen indexwaarde	Antilichaamindex ≤ 0,9	Antilichaamindex > 0,9 ≤ 1,5	Antilichaamindex > 1,5	
1-12 maanden	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 maanden	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 maanden	2	0,2	0,8	3	4
37-48 maanden	4	0,4	2	7	8
49-60 maanden	5	0,5	2	8	8
61-72 maanden	6	0,6	3	10	6

Patiënten die geen anti-JCV antistoffen hebben

Op basis van wereldwijde gegevens is uw kans op het krijgen van PML als u geen antilichamen tegen JCV heeft 0,1/1000 (ofwel 1 op de 10.000 patiënten).

Patiënten die wel anti-JCV antistoffen hebben

Als u wel antistoffen tegen JCV heeft, varieert uw kans op het krijgen van PML afhankelijk van de duur van de behandeling met natalizumab, de hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed en of u eerder bent behandeld met een immuunsuppressivum. Uw arts zal het risico met u bespreken voordat met de behandeling begint.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.Biogen-aRMM.nl.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Natalizumab formulier voor stoppen van de behandeling

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk)naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Dit formulier goed door voordat u dat de behandeling met natalizumab stopt. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt wat het doorlopende risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie) gedurende 6 maanden na het stoppen van natalizumab behandeling inhoudt.

Voor het begin van de behandeling met natalizumab heeft u van uw arts een Waarschuwingskaart gekregen. Bewaar deze Waarschuwingskaart gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling, omdat er voor u belangrijke informatie in staat over PML.

PML is een zeldzame herseninfectie die is voorgekomen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Tot 6 maanden na het stoppen met natalizumab is PML gemeld.

Aanwijzingen kunnen zijn:

- veranderingen in concentratie en mentale vermogen,
- veranderingen in gedrag,
- krachteloosheid aan één kant van het lichaam,
- problemen met het gezichtsvermogen,
- nieuwe neurologische klachten die u nog niet eerder heeft bemerkt of gehad.

De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn met die van een MS-schub. Indien u gelooft dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe symptomen opmerkt terwijl u met natalizumab wordt behandeld of tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw arts over praat.

Gedurende de 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab zal uw arts u regelmatig controleren en beslissen of u een MRI-scan nodig heeft. In het algemeen zult u om de 3-6 maanden een MRI krijgen als u een van de volgende combinaties van PML risicofactoren heeft:

- U heeft antistoffen tegen het JC virus, u heeft natalizumab meer dan 2 jaar gebruikt en u heeft ooit voordat u met natalizumab bent begonnen een immunosuppressivum gebruikt (een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt).
- U heeft nooit een behandeling met een immunosuppressivum gehad voordat u met natalizumab bent begonnen, maar u heeft natalizumab wel meer dan 2 jaar gebruikt en u heeft een verhoogde hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed.

Als u niet in een van bovenstaande groepen valt, dan zult u MRI's blijven krijgen zoals gebruikelijk volgens voorschrift van uw arts.

Mocht u eventuele vragen hebben over bovenstaande informatie, neem dan contact op met uw arts.

Als u de Waarschuwingskaart niet meer heeft die u kreeg bij het beginnen met natalizumab, vraag uw arts dan om een nieuwe kaart. Draag de Waarschuwingskaart bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, met name eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de Waarschuwingskaart ook lezen.

Hierbij verklaar ik dat ik bovenstaande tekst zorgvuldig heb gelezen en begrepen.

Naam van de patiënt* : _____

Handtekening* : _____ **Datum*** : _____

Naam van de arts[§] : _____

Handtekening[§] : _____ **Datum[§]** : _____

* In te vullen door de patiënt § In te vullen door de arts

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.Biogen-aRMM.nl.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).